

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

N°
372

T H E S E
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

HONIGMAN Paul
né le 10 Mai 1927 à Paris (X°)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 MAI 1959

SYNDROME AMENORRHEE - GALACTORRHEE
ASSOCIE A UN TROUBLE DU METABOLISME HYDRO-CARBONE
CHEZ UNE MALADE PRESENTANT UNE TUMEUR HYPOPHYSIAIRE

PRESIDENT : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

ANNEE 1959

N°

T H E S E
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

HONIGMAN Paul
né le 10 Mai 1927 à Paris (X°)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 MAI 1959

SYNDROME AMENORRHEE - GALACTORRHEE
ASSOCIE A UN TROUBLE DU METABOLISME HYDRO-CARBONE
CHEZ UNE MALADE PRESENTANT UNE TUMEUR HYPOPHYSIAIRE

PRESIDENT : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DEJARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Bactériologie.	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine. GOSSET (J.)
	Salpêtrière. MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne).	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais GENNES (L. de)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié. DREYFUS (G.)
	St-Antoine. KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal. N.
	Tarnier VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie.	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{le} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.G.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.		
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		{ GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)	Pathologie expérimentale	
Embryologie	TUCHMANA-DUPLESSIS (H.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-BOZAT (J.)		
Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.)
	{ MANDE (R.)
	{ MOZZICONACCI (P.)
	{ POLONOVSKI (G.)
Pharmacologie	{ ROSSIER (A.)
	{ LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.
	{ BOISSIER (J.)
	{ LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.), pr. s. ch.
	{ DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.

	MM.
Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	{ CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr
	{ GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNEI (P.)
	{ LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale . . .	{ ABOULKER (P.)
	{ AMELINE (A.)
	{ HUGUIER (J.)
	{ LÉGER (L.)
	{ OLIVIER (G.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ POILLEUX (F.)
	{ ROUX (M.)
Clinique médicale	{ VERNE (J.-M.)
	{ HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.
	{ BOUDIN (G.)
	{ CONTE (M.)
	{ DOMART (A.)
	{ MILLIEZ (P.)
	{ PERRAULT (M.)
	{ RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)

	MM.
Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.)
	{ LEPAGE (F.)
	{ MAYER (M.)
	{ MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.)
	{ OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)
Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554027_0006

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A mes Parents

En témoignage de ma tendre affection

Aux Miens

A Monsieur Pierre CHAMBRE

En signe d'affectueuse reconnaissance

A mes amis

le Docteur D. Szydlo

le Docteur R. Winer

A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
Médecin de l'Hôpital La Pitié
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur de
présider notre thèse et qui n'a cessé de nous
manifester la plus grande bienveillance.
Puisse-t-il trouver dans ce travail qu'il
nous a inspiré l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

Aux Membres de notre Jury de Thèse.

Hommages respectueux.

Au Docteur M. ZARA

Au Docteur J. SEBAOUN

Assistants du Service du Professeur GILBERT-DREYFUS
qui ont guidé l'élaboration de ce travail.

Qu'ils veuillent trouver ici le témoignage de notre
gratitude.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris

I N T R O D U C T I O N

Nous avons étudié dans le service du Professeur GILBERT-DREYFUS, le cas de Melle R. Maria qui présente une aménorrhée, une galactorrhée, un taux d'excretion urinaire de folliculostimuline hypophysaire compris entre 5 et 25 unités-souris par 24 heures, une prise de poids importante et un diabète vrai survenu au cours de la maladie, sans manifestation acromégalique, et chez qui l'on a mis en évidence une tumeur hypophysaire.

Pour situer les différents éléments de notre cas, il nous faut, après avoir relaté son observation, reprendre la physiopathologie des principaux phénomènes qu'a présentés la malade et voir dans quelle mesure ceci nous aidera à la compréhension de ce nouveau syndrome.

Le fait le plus controversé étant de définir exactement ce qu'il faut comprendre par "galactorrhée" il nous semble indispensable de revoir succinctement la physiologie de la glande mammaire puis la lactation normale. Nous verrons alors les rapports de la galactorrhée avec celle-ci.

Nous tenterons ensuite de situer les troubles présentés par notre malade par rapport à un certain nombre de syndromes voisins.

- 1°) Le Syndrome de Chiari-Frommel, caractérisé par une aménorrhée avec persistance de la lactation après le sevrage, une excretion urinaire de la folliculostimuline soit nulle, (Argonz en cite deux cas de Pasqualini, Gimenez et Jassim) soit inférieure à 6 unités-souris par 24 heures (12), une atrophie utérine et parfois ovarienne, succédant chez des femmes dénutries à un accouchement récent. Il s'y associe souvent des troubles psychiques lorsque le tableau que présentent les malades est au complet (2, 32).
- 2°) Un syndrome individualisé par Argonz et Del Castillo (2) repris par Forbes et ses collaborateurs (17) qui se caractérise par une aménorrhée, une galactorrhée, une excretion urinaire de la folliculostimuline hypophysaire le plus souvent inférieure à 6 unités-souris par 24 heures, une prise de poids rapide et importante.

Ce syndrome, au contraire de celui de Chiari-Frommel, survient en dehors de toute grossesse et bien souvent chez des nullipares. On retrouve souvent chez les malades atteintes, soit de syndrome de Chiari-Frommel, soit de syndrome d'Argonz et Del Castillo, un adénome chromophile.

Ceci nous amène à analyser les troubles que présentent les malades atteints d'une telle tumeur.

Nous verrons alors que Melle R. se distingue de tous les cas publiés actuellement dans la littérature mondiale par les troubles du métabolisme hydrocarboné et que précisément une association analogue à la sienne peut s'observer chez l'homme. Nous verrons que quatre malades du Professeur Gilbert-Dreyfus ont présenté une gynecomastie associée à des troubles du métabolisme hydrocarboné. Ces cas - les premiers à être signalés - nous permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un ensemble symptomatique qui se distingue de tous les syndromes jusqu'alors décrits.

OBSERVATION de Melle R. Maria

La malade, née le 7 Février 1920, bonne à tout faire, entre dans le service du Professeur Gilbert-Dreyfus le 20 Mars 1958 pour amenorrhée secondaire - anomalies de la selle turcique - diabète.

Histoire de la maladie :

Réglée normalement depuis l'âge de 12 ans, la malade voit en 1945 (à 25 ans) ses règles devenir très irrégulières puis s'installer une aménorrhée complète avec fatigabilité excessive, céphalées fréquentes s'exacerbant à la date présumée des règles, et enfin une prise de poids lente mais progressive de 15 kg. sans augmentation notable de l'appétit.

Divers traitements (impossibles à préciser) ne modifient pas le syndrome. Tout au plus peut-on noter durant 9 mois, en 1949, la réapparition de règles à la suite de l'instauration de cycles artificiels. Mais l'aménorrhée se réinstalle malgré la poursuite de l'hormonothérapie substitutive.

En 1955 une série de radiographies du crâne est pratiquée pour rechercher une étiologie possible. On met alors en évidence une selle turcique élargie, ballonnée, avec amincissement du plancher, évoquant un adenome chromophile.

On n'institue pas de traitement particulier.

En Février 1958, la malade s'inquiète de l'apparition brutale d'une soif vive l'obligeant de boire 5 à 6 litres par jour, la réveillant la nuit, avec une polyurie en rapport. Des examens pratiqués alors révèlent

- une glycémie à 4,57 g %.

- une glycosurie de 23 g par litre.

En même temps la malade note une baisse importante de l'acuité visuelle.

Antécédents personnels :

Enfance sans maladie particulière

Non mariée, n'a jamais eu de grossesse.

Antécédents familiaux :

Pas d'obèse, pas de diabétique dans la famille.

A l'examen :

La malade est relativement indifférente à celui-ci. On est frappé par l'aspect juvénile du visage, celui-ci est pâle, légèrement infiltré, de même que les téguments. Les extrémités sont chaudes, non boudinées.

Les cheveux sont secs, peu fournis. Les sourcils sont normaux.

Aux aisselles : poils peu abondants. Sudation normale.

Pilosité normale du pubis.

Les aréoles des seins sont très peu colorés et leur pression fait sourdre un liquide franchement laiteux. Ce phénomène se reproduira lors de chaque examen, de façon constante.

Rien à signaler à l'examen des autres appareils. Pas d'altération du champ visuel. Fond d'oeil : D et G normaux (29.3.1958)

T.A. : 11-8 Pouls 80 Taille 1m60 Poids 76½400

Examens complémentaires :

A/ Relatifs au diabète :

21.3.58 A l'entrée, les examens montrent

- glycémie : 2,11 g °/°°
- glycosurie : 12 g par litre par 24 heures
- réserve alcaline : 45 volumes

Acetonurie.

Durant son hospitalisation, la malade est soumise à un régime hydro-carboné auquel on associe bientôt l'insuline Protamine-Zinc.

La malade est équilibrée à sa sortie le 12 Mai 1958 avec un régime comprenant 180 g d'hydrates de carbone et 36 Unités d'I.P.Z.

Une dernière glycémie pratiquée le 5.5.58 s'élève à 1,25 g °/°° glycosurie négative.

B/ Autres examens :

21.3.58 Urée sanguine 0,40 g par litre

27.3.58 Numération et formule sanguine : GR. 4.860.000
GB. 6.600

Polynucleaires neutrophiles 53 %

Eosinophiles : 1

Petits lymphocytes : 31

Grands lymphocytes : 8

Monocytes : 7

- 11.4.58 Phosphore sérique : 40 mg par litre
 27.3.58 M.B. + 5 % avec prise d'un calmant (Nembutal 100 mg)
 27.3.58 Courbe d'iode : fixation à un taux relativement faible
 12 % à la 6ème heure, 20% à la 24ème heure, 22% à la 48ème).
 23.4.58 Après administration de 100 unités Heyl-Laqueur de
 TSH par jour durant 5 jours, une nouvelle courbe de
 fixation d'iode montre un taux de 38% à la 6ème heure,
 50% à la 24ème heure, en plateau ensuite, après cor-
 rection de la décroissance radio-active.

Elimination de FSH :

- 31.3.58 Elimination comprise entre 5 et 25 US
 28.4.58 Elimination comprise entre 5 et 25 US

Elimination des stéroïdes urinaires :

- 26.3.58 17 cetostéroïdes 5,3 mg/24 Heures (1 l. d'urines)
 17 oxystéroïdes : 5 mg/24 heures
 14.4.58 Avant test de Thorn à l'ACTH (1,2 l. d'urines)
 17 cetostéroïdes : 10,7 mg/24 heures
 17 oxystéroïdes : 8 mg/24 heures
 15.4.58 (après 1ère perfusion d'ACTH) :
 17 cetostéroïdes : 16 mg/24 heures
 17 oxystéroïdes : 19,20 mg/24 heures
 16.4.58 (après la 2ème perfusion)
 17 cetostéroïdes : 17,40 mg/24 heures
 17 oxystéroïdes : 34,50mg/24 heures
 17.4.58 (après le test de Thorn)
 17 cetostéroïdes : 9 mg/24 heures
 17 oxystéroïdes : 7,30 mg/24 heures
 28.4.58 Folliculinurie : 21 gammas/24 heures
 7.5.58 Inférieur à 10 gammas/24 heures
 27.4.58 Prégnañdiolurie : 0,30 mg/24 heures
 7.5.58 " 0,62 gammas/24 heures

Examen gynécologique

7.5.58 Vulve d'aspect normal. Vagin normal. Hystérométrie normale.

La biopsie endométriale ramène une quantité peu importante de muqueuse qui, histologiquement ne renferme qu'un tube atrophi- que au sein d'un stromahyalin renfermant très peu de cellules.

Il existe en bordure un petit fragment d'epithelium stratifié ayant les caractéristiques d'un epithelium vaginal.

E.E.G. le 1er avril 1958 : tracé légèrement dysrythmique dans son ensemble mais sans onde lente notable. Pas de figure comitiale.

Examens radiologiques

12.4.58 Squelette normal non hypertrophié.

12.3.58 puis 28.3.58 radiographies du crâne (Dr Metzger), selle turcique à triple fond plus typique d'un adenome mixte (eosinophile plus chromophobe) que d'un adenome chromophobe pur. En effet, les clinoides antérieures ne sont pas détruites mais sont saillantes et condensées.

Le bord inférieur du canal optique droit a disparu.

Le bord supérieur du canal optique gauche est condensé ainsi que la racine externe de la petite aile gauche du sphénoïde.

L'adenome hypophysaire est en partie calcifié.

Le tubercule antérieur est saillant.

1.4.58 Encephalographie gazeuse (Dr. Metzger). Le diaphragme sellaire ne paraît pas déplacé. L'adenome semble rester intrasellaire.

Le 3ème ventricule, dont la partie antérieure est bien visible sur le cliché de profil est en situation normale.

Le liquide prélevé a montré : 1er tube : 1,2 leucocytes par mm³

2ème " Albumine: 0,22 g/litre

4ème " 8 leucocytes par mm³

11.5.58 Poids : 75,200

12.5.58 La malade quitte le service. Traitement radiotherapique de la région hypophysaire devant l'atteinte du canal optique droit.

20.5.58 au 25.7.58 1ère série radiotherapique : 5 champs (3 frontaux avec rayonnement normal, 2 temporo-maxillaires avec rayonnement oblique). A reçu 6.500 r en 30 séances.

25.7.58 Poids : 81,4kg.

Equilibrée avec 36 u d'insuline protamine Zinc : glycémie ; 1,29 g % Glycosurie : 4 g/litre

17.10.58 au 23.1.59 : 2ème série de radiotherapie. 30 séances, 5 champs totalisant 6.400 r.

23.1.59 Les cephalées ont cessé, Poids : 81,4 kg.

En résumé, il s'agit d'une malade en état d'hypopituitarisme partiel se traduisant par

- a) une amenorrhée,
- b) des signes discrets d'insuffisance thyroïdienne dévoilés par les résultats du test après injection de TSH plutôt que par les signes physiques que présente la malade. Nous verrons que son aspect est à rapprocher de celui des malades hypopituitaires dont nous parlons plus loin.
- c) une galactorrhée, un taux d'excretion urinaire de FSH compris entre 5 et 25 unités-souris par 24 heures, une obésité, un diabète,
- d) enfin, une anomalie de la selle turcique évocatrice d'adénome hypophysaire.

Conclusion : Il s'agit :

- ou d'un cas d'hypopituitarisme avec une intrication de phénomènes d'hyperpituitarisme partiel distincts de l'acromégalie,
- ou d'une atteinte du centre diencéphalique régulateur de la glycémie
- ou d'une coïncidence.

Pour nous permettre de dégager l'hypothèse la plus favorable, il nous faut à présent développer la physio-pathologie de ses différents troubles. C'est pourquoi nous allons voir succinctement la physiologie de la glande mammaire puis la lactation normale et la galactorrhée, sa définition, sa place chronologiquement par rapport à la lactation.

Nous décrirons ensuite le syndrome de Chiari-Frommel, celui d'Argonz-Del Castillo. Nous verrons alors que notre malade, qui pourrait entrer dans le cadre de ce dernier ensemble symptomatique, s'en distingue par les troubles du métabolisme hydrocarboné. Nous avons vainement recherché une association analogue chez les malades d'Argonz, de Forbes, de Krestin, de Klotz, de Bricaire, nous n'en avons trouvé aucun exemple chez les malades présentant un adénome chromophobe.

Nous serions alors tenté de parler, comme le Capitaine Feldman, de "coïncidence" (nous verrons ce qu'il faut penser de l'article qu'il a publié à ce sujet), si nous n'avions observé une association

semblable chez quatre hommes, malades du service du Professeur Gilbert-Dreyfus .

Nous publierons les observations des deux malades hospitalisés et plus particulièrement étudiés.

Nous pourrions alors conclure que nous sommes en présence d'un syndrome absolument nouveau.

Conformément au plan que nous venons d'esquisser, voyons en premier lieu le développement de la glande mammaire.

Nous ne pouvons, évidemment, qu'en rappeler les grandes lignes.

On connaît le parallélisme qui existe entre le développement des seins et l'évolution de la fonction sexuelle dans l'espèce humaine : ils appartiennent au groupe des "caractères sexuels secondaires", et leurs modifications permettent de suivre jusqu'à un certain point l'activité des sécrétions endocrines sexuelles.

Nous verrons plus loin, outre l'intervention de ces dernières, l'action directe du système nerveux. Mais voici quelques données expérimentales et cliniques :

A/ Hormones de l'ovaire et développement mammaire :

La castration dans le jeune âge inhibe le développement des seins à la puberté.

Dans le syndrome de Turner (agénésie ovarienne) les seins demeurent rudimentaires.

Les phénomènes de congestion mammaire inter ou pré-menstruelle chez la femme sont bien connus.

On admet aujourd'hui que deux hormones interviennent, la folliculine, agissant sur la croissance des canaux galactophores, la progesterone provoquant (en présence de la folliculine) la prolifération des lobules et l'activité sécrétoire de l'épithélium.

N'oublions pas que pendant la grossesse, les sécrétions placentaires sont susceptibles de suppléer celles de l'ovaire. D'autre part, nous avons la possibilité d'agir, par l'injection d'oestrogènes, sur les femmes en état d'insuffisance ovarienne. Mais l'action des oestrogènes ne s'exercerait qu'en présence du lobe antérieur de l'hypophyse. Voyons donc son rôle.

B/ Hormones hypophysaires et développement mammaire

L'hypophysectomie chez le rat impubère empêche le développement ultérieur de la glande mammaire (Selye, Collip et Thompson, 1935 - Reece, Turner et Hill, 1936).

On a invoqué la sécrétion d'une, ou même deux "mammothrophines" (Gomez et Turner). On admet plus généralement l'action simultanée des sécrétions ovariennes et hypophysaires (Courrier).

C/ Hormones testiculaires et développement mammaire

Gynecomasties. Il s'agit d'un problème vaste, aux multiples données, sur lesquelles toute la lumière n'a pas encore été faite. En dehors des gynecomasties dites "essentiellles" on a mis en évidence un certain nombre d'étiologies précises, telles que :

- 1°) des affections testiculaires comme :
 - a) tumeurs de type chorio-epithelial
 - b) tumeurs interstitielles feminisantes du testicule.
 - c) syndrome de Klinefelter.
- 2°) les états de sous-nutrition (gynecomastie des déportés, par exemple)
- 3°) les tumeurs feminisantes de la surrénale.

Pour Bervet (4) il semble, que toute gynecomastie soit due à une hyperactivité hypophysaire, primaire ou secondaire, après qu'il ait exposé les trois causes possibles de gynecomastie: hyperoestrogenie, déséquilibre du rapport oestrogènes/androgènes et enfin le facteur diencephalo-hypophysaire.

D/ Hormones thyroïdiennes, corticosurrénales et développement mammaire

Elles semblent agir par leur rôle dans le métabolisme général. On admet par ailleurs l'existence d'un relais hypophysaire.

Edwards et ses collaborateurs publient en 1938 la première observation mondiale d'une addisonien soumis à des injections d'extrait corticosurrénal chez lequel ils voient se développer une gynecomastie bilatérale au bout d'un mois de traitement (1 ml. d'extrait par jour). L'interruption du traitement est suivie par la diminution graduelle du volume des seins.

La repise de l'extrait cortico-surrénal fait réapparaître la gynecomastie. Malgré la poursuite du traitement, l'évolution est mortelle et, à l'autopsie, outre l'atrophie primaire bilatérale des surrénales, on met en évidence une augmentation des conduits alvéolaires des seins, des testicules intacts et une prédominance marquée des cellules chromophobes dans le lobe antérieur de l'hypophyse.

Lewner, en 1943, publie l'observation d'un diabétique de 32 ans, traité par insuline depuis 20 ans, addisonien traité par acétate de desoxycorticosterone (15 mg par jour) durant une semaine qui voit se constituer une gynecomastie bilatérale, plus apparente après

l'administration de 20 mg par jour pendant une deuxième semaine, diminuant 3 jours après l'arrêt de la D.O.C.A. sans que les seins reprennent leur volume normal initial : on ne note cependant pas d'altération de la fonction génitale par le traitement ni de galactorrhée.

Pour Mamou (29) la desoxycorticosterone peut agir indirectement par excitation de l'hypophyse.

E/ Système nerveux et développement mammaire :

Divers faits cliniques ou expérimentaux rendent indiscutable l'influence du système nerveux sur le trophisme des glandes mammaires, Rappelons les gynecomasties consécutives à un traumatisme crânien, à une méningo-encéphalite. J. Decourt a rapporté un cas de gynecomastie unilatérale coïncidant avec un syndrome pyramidal du même côté par lésion médullaire.

Cooper et ses collaborateurs ont insisté sur la fréquence des gynecomasties chez les paraplégiques (22% des cas dans leur statistique).

Zara nous a rapporté l'observation d'un médecin qui présentait une gynécomastie unilatérale gauche dans les semaines qui suivirent une fracture de la 3ème vertèbre cervicale (atteinte du sympathique cervical probable).

LA LACTATION NORMALE

Nous allons examiner succinctement le rôle des différents systèmes de l'économie dans la lactation normale, sans avoir la prétention d'épuiser un sujet encore incomplètement éclairci.

A/ Hypophyse, ovaires et lactation :

En 1932, Riddle et ses collaborateurs isolent la prolactine de l'hypophyse.

L'hypertrophie et l'hyperplasie des glandes mammaires sont provoquées par la folliculine et la luteine ovariennes puis placentaires : chez les femmes castrées au troisième mois de leur gestation, les seins continuent de se développer et secrètent du lait après l'accouchement.

La production de lait s'établit, après expulsion du placenta, par action de la prolactine sécrétée par les cellules de grossesse issues des cellules chromophobes antehypophysaires. Une des raisons que l'on invoque pour expliquer que la lactation se produise après l'expulsion est la modification du taux des oestrogènes. Argonz (2) suggère qu'il existe un seuil oestrogenique qui exciterait l'hypophyse, de même qu'un seuil d'inhibition, évidemment plus élevé. L'excitation ou l'inhibition hypophysaire prédominerait selon le taux des oestrogènes circulants. Cette hypothèse semble d'ailleurs confirmée par Meites et Sgouris (31), qui d'autre part, insistent plus particulièrement sur l'association oestrogène-progesterone.

Ceci explique que le médecin praticien provoque l'arrêt de la lactation chez la jeune mère par l'administration d'oestrogènes, même synthétiques, de même qu'il stimule la lactation à l'aide des oestrogènes mais à doses faibles.

Résumons quelques données expérimentales de Folley et Young (15)

- 1) Un traitement associant un extrait antéhypophysaire aux oestrogènes provoque plus rapidement la lactation chez des chèvres que les oestrogènes seuls.
- 2) Deux des cinq vaches chez lesquelles une oestrogenothérapie n'a pas réussi à provoquer la lactation ont vu survenir une importante sécrétion de lait après injection d'extraits antéhypophysaires.

- 3) Les extraits antéhypophysaires ont un effet galactopoïétique à l'acmé de la lactation lorsque celle-ci est provoquée par l'administration d'oestrogènes à des animaux vierges.
- 4) L'extrait antéhypophysaire n'augmente pas la production de lait des vaches lorsque celles-ci sont en pleine période d'allaitement normal.
- 5) L'administration par voie sous-cutanée d'extrait antehypophysaire correspondant à 2,5 g. de glande fraîche à des vaches à la fin de leur période d'allaitement, à raison d'une injection tous les deux jours pendant trois semaines, a vu leur production de lait dépasser de 20 % le taux habituellement excompté.
 Durant les deux semaines qui ont suivi le traitement, l'augmentation était toujours de 15 %. Un extrait d'hypophyse totale n'a pas donné de résultats supérieurs : la posthypophyse n'a donc aucune action galactopoïétique.
 Un extrait deshydraté par l'acétone a le même effet que l'extrait dilué.
 Un extrait deshydraté par l'ethanol est sans effet, bien que la prolactine ne soit pas détruite par le produit. Cette hormone n'est donc qu'un élément d'un complexe galactopoïétique antehypophysaire.
 Mais il s'agit d'un élément primordial dont il serait utile de connaître une méthode de dosage efficace et fidèle.

Dosage de la prolactine

La découverte par Riddle et ses collaborateurs (36) que la sécrétion de lait par le jabot des pigeons et des colombes était sous la dépendance d'un facteur hypophysaire fut la base de plusieurs méthodes de dosage de cette hormone lactogène. L'une d'elles se base sur le poids du jabot (37) : il existe une relation linéaire entre ce poids et le logarithme de la dose injectée.

Nous serions heureux de pouvoir exposer la méthode de dosage décrite par Riddle. Mais les résultats qu'il publie (38) varient selon la race des pigeons qu'il utilise, et ceci dans des proportions vraiment fort importantes. Il note également au cours de l'étude comparative qu'il nous expose que certaines races donnent une réponse mieux interprétable que d'autres.

D'autres méthodes utilisent l'action de l'hormone lactogène par voie sous-cutanée ou intra-musculaire sur de jeunes pigeons de l'espèce "Silver King" ou sur des pigeons ordinaires, en calculant la dose minima qui donne une réponse. Lyons et Page utilisent une méthode locale, perfectionnée par d'autres chercheurs. Cette méthode, basée sur le degré de réponse obtenu au lieu de l'injection intradermique, se révèle plus sensible que les précédentes.

Reece et Turner, en utilisant la surface de prolifération, introduisent une unité arbitraire et par contre-coup un élément d'appréciation trop subjectif.

Une méthode plus objective (41) établit la comparaison entre les réponses des deux glandes du jabot d'un même pigeon : on peut alors évaluer l'effet d'une préparation non titrée en l'injectant dans une glande et en injectant une dose standard dans l'autre, sans que le pourcentage d'erreurs dépasse 30%.

Méthode de dosage, décrite par Grosvenor (21). Sur un lot de 115 pigeons des deux sexes, on choisit 15 pigeons pour chaque dosage. L'hormone lactogène, titrant 20 unités internationales par milligramme est diluée dans de l'eau distillée apyrogène à la concentration voulue. (On prépare une solution fraîche pour chaque dosage). On injecte deux solutions à tester par voie intra-dermique (0,1 ml par jour) durant 4 jours symétriquement, des deux côtés du jabot de 15 pigeons, sauf lors de 4 essais au cours desquels l'injection n'est faite que d'un côté. Les lieux d'injection (centre géométrique des glandes du jabot) sont marquées d'une teinture non toxique : on est assuré d'utiliser le même point d'injection durant les 4 jours. On sacrifie les pigeons 24 heures après la dernière injection, le jabot entier est disséqué et coupé en deux. Deux aides tendent chaque moitié de jabot sous une source lumineuse tandis qu'un troisième assortit l'aire de réponse aussi bien que possible à l'un des huit cercles de plastique calibrée de 0,5 à 4 cm de diamètre utilisés comme instruments de mesure.

Cette méthode est aisément utilisable des glandes du jabot.

Résultats : Le taux de prolifération d'une glande du jabot qui a reçu une dose donnée de prolactine s'inscrit sur une ligne droite progressant uniformément de 0,0956 cm chaque fois que l'on double la dose injectée, ceci pour des doses variant de 0,72 gammas à 22,4 gammas par oiseau (comme le montre le tableau plus loin).

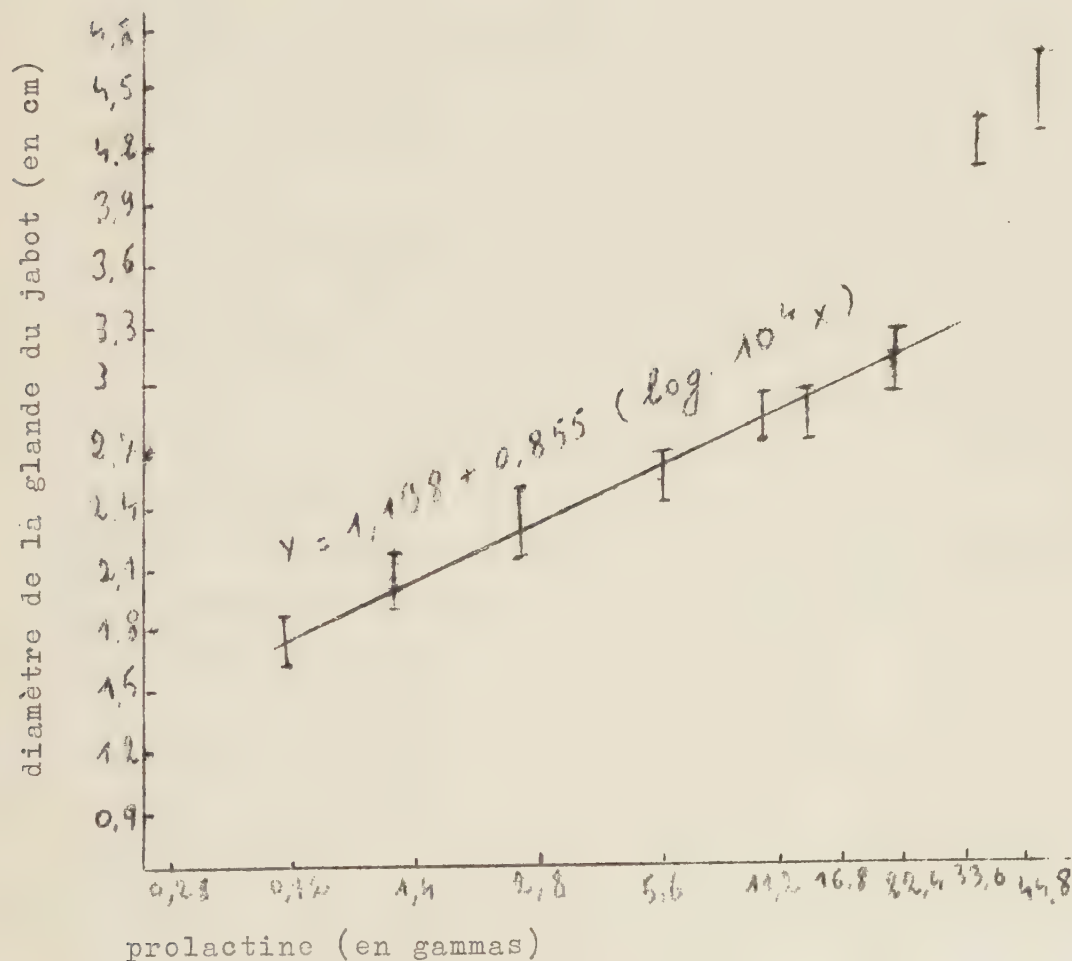
Et ceci avec un indice de correction de 0,11. On voit d'après le tableau que la courbe ainsi définie est des plus régulières, compte tenu de l'indice.

Des doses supérieures à 22,46 par oiseau sont indosables car le jabot prolifère dans sa totalité et, pour une dose double, il y a épaissement de la glande.

Inversement, une dose de 0,28 gammas donne une prolifération minime. Deux des 15 pigeons testés n'ont marqué aucune réaction.

Pour les 4 séries au cours desquelles un seul côté est injecté, seul celui-ci se modifie par l'injection de prolactine.

Les résultats ainsi obtenus peuvent s'évaluer en mg. de prolactine ou en unités internationales, 1 mg étant l'équivalent de 20 U.I.



prolactine (en gammas)

X = dose utilisée (en gammas)

Y = diamètre de la prolifération obtenue (en cm).

B/ Thyroïde et lactation

Graham, en 1934, signale une baisse de la production du lait chez les vaches thyroïdectomisées.

L'administration de thyroxine ou de protéines iodées augmente la production des vaches laitières, des chèvres, sans doute par action métabolique générale.

L'hypergalactie des femmes est traitée avec succès par la thyroxinothérapie ou l'ingestion de protéines iodées.

C/ Surrénales et lactation

L'administration de desoxycorticosterone rétablit la sécrétion des glandes mammaires.

Tout état dénutritionnel affecte défavorablement la production de lait.

D/ Système nerveux et lactation

Après expulsion du fœtus, la vacuité utérine par elle-même serait également à l'origine de l'excrétion lactée.

On connaît le rôle du psychisme (émotion, colère) sur le débit du lait. Par ailleurs, la succion, pour Courrier, est le type du réflexe neurohormonal à relais neurohypophysaire. Elle produit également - et entretient - la lactation : la non excrétion de lait est une des méthodes utilisées pour le sevrage précoce.

Nous venons d'exposer la physiologie de la lactation normale. Nous allons maintenant examiner ses rapports avec ce que les auteurs appellent galactorrhée. En effet, dans le syndrome de Chiari Frommel que nous décrirons plus loin, ce terme s'identifie avec une lactation anormalement prolongée. Nous allons voir que notre point de vue est différent sur ce sujet.

LA GALACTORRHEEA/ Définition

La galactorrhée, connue dès la plus haute antiquité, mentionnée par Hippocrate, Kormann (1755), Duval (1881), pourrait se définir simplement comme une secretion lactée qui se situe en dehors des conditions physiologiques.

Mais faut-il, comme pour A. Thomas (42), considérer la galactorrhée comme la prolongation anormale d'une secretion lactée établie **dans** des conditions physiologiques normales ?

Influencé par Roussy et Mosinger, Falloud (13) élargit la définition et admet que tout écoulement de lait survenant en dehors des circonstances habituelles de la lactation normale, aussi bien chez la femme ayant eu des gestations que chez la vierge et chez l'homme -dans les cas de gynécomastie - doit rentrer dans le cadre de la galactorrhée. Pour Reeb (35) on doit parler de galactorrhée devant toute secretion lactée chez la jeune fille vierge, chez la femme adulte en dehors de toute puerperalité, après la ménopause ou la castration, et parfois chez l'homme. Pour S. Mallow il s'agit de toute secretion lactée qui s'installe sans gestation préalable, ou bien longtemps après un accouchement normal. M. Schachter (39) introduit une notion de durée : la persistance au-delà de deux ans de la sécrétion lactée mérite le qualificatif de galactorrhée, car elle traduirait une prolongation anormale de la lactation qui suit un accouchement. Entrent également dans ce cadre les sécrétions abondantes ou non, mais anormalement persistantes, d'un liquide possédant les propriétés du lait humain, survenant chez les vierges comme chez les femmes ayant eu des grossesses.

Nous pensons pour notre part que la persistance anormalement prolongée de secretion lactée installée à la fin d'une gestation physiologique peut être considérée comme le simple excès d'un fonctionnement normal et nous considérons comme galactorrhée toute sécrétion de lait de quelque importance qu'elle soit survenant chez la nullipare, chez la femme loin de toute grossesse antérieure et chez l'homme gynecomaste. Il s'agit alors d'un processus pathologique dans le sens le plus large du terme.

B/ Etiologie

1°) Hyperfonctionnement antehypophysaire primaire

On se trouve alors en présence d'adenomes chromophobes ou eosinophiles (avec alors, acromegalie) : selon Kraus (26) les cellules eosinophiles issues des chromophobes se transformeraient en cellules de grossesse.

Il peut s'agir encore d'une tumeur maligne de l'hypophyse et de son pedoncule.

Des troubles du psychisme et du système neuro-vegetatif peuvent déclencher un hyperfonctionnement primaire de l'antehypophyse avec galactorrhée. Reeb, en 1937 (35) publie le cas d'une jeune fille de 19 ans, réglée régulièrement depuis l'âge de 12 ans, qui voit un retard de règles s'installer passagèrement après ses premiers rapports sexuels en 1936. Malgré la réapparition des règles, leur irrégularité lui fait craindre une grossesse. En avril 1936, la malade se plaint de douleur des seins et voit se constituer une galactorrhée abondante avec, fin Mai 1936, des sensations de "mouvements" dans la fosse iliaque droite, les dernières règles datant de 6-7 semaines. Le médecin consulté constate un uterus petit, institue une hormonothérapie, les règles réapparaissent.

Hospitalisée le 12.11.36, des clichés montrent une selle turcique normale, des apophyses clinoides nettes. Fon d'oeil et champs visuels normaux.

B.W. négatif, Métabolisme Basal : + 11 %, Glycémie 1,90 g %/100. L'observation ne cite pas de deuxième examen pour confirmation. Aucun signe clinique de trouble de la glyco-régulation.

La malade est taciturne, déprimée, non coopérative à l'examen. Autres examens complémentaires : excès de thyreo et de gonadostimulines dans les urines (méthode d'Aron).

Un curetage de sécurité ramène une "muqueuse mince, glandes sans phases avec epithelium cylindrique normal".

Traitée par oestrogènes et thyroxine, la galactorrhée persistait depuis 9 mois à la publication de l'observation.

Pour E. May et Madame Logeais (30) la galactorrhée apparaît comme la conséquence d'un processus ayant déterminé une excitation fonctionnelle de l'ante-hypophyse et plus particulièrement sur l'activité ou l'économie d'une seule hormone.

2°) Hyperfonctionnement antehypophysaire secondaire d'origine mono ou pluri-andocrinienne

a) Dans ces cas, le M.B. est le plus souvent abaissé, avec parfois hyperglysémie (fait signalé par Schachter, sans observation le corroborant), le titrage des thyreo et des gonado-stimulines montrant un excès de ces hormones. Pour Reeb (35) il s'agit parfois d'un corps jaune persistant, d'un kyste luteinique, ou folliculaire, d'un cancer de l'ovaire, d'une annexite chronique.

b) Chez l'homme, il peut s'agir d'un hyperfonctionnement hypophysaire,

1 - primaire par adenome hypophysaire :

Haenel, en 1928 (23) publie l'observation d'un malade qui présentait une galactorrhée excessivement importante, apparemment essentielle. L'autopsie révéla chez ce malade un angiosarcome qui avait détruit le lobe antérieur de l'hypophyse dans sa quasi-totalité.

Perry Mac Cullagh (9) publie le cas d'un gynecomaste de 26 ans, qui présentait une galactorrhée permanente. Des clichés radiographiques ont montré une selle turcique ballonnée, des clinoides amincies, confirmant devant un syndrome d'hypertension intracrânienne la possibilité d'une tumeur hypophysaire. On n'a pas mis en évidence de signe de compression du chiasma optique, et les examens des champs visuels sont demeurés normaux.

Les examens complémentaires ont tous été normaux par ailleurs excretion urinaire des 17 cetostéroïdes normale, pas d'anomalie testiculaire, notable, d'hyperoestrogénie, taux d'excretion de la folliculostimuline hypophysaire dans les urines normal. On n'a pas mis en évidence d'hypersecretion de prolactine.

Un dosage de la glycémie, pratiqué après un repas (!) s'est élevé à 1,57 g°/100. Il n'a jamais été renouvelé; ce fut un examen de routine sans signe clinique qui pût faire songer à un trouble de la glyco-regulation.

2 - secondaire, par chorio-epitheliome testiculaire. Les antehypophyses de ces malades ont histologiquement, selon Kraus (26), l'aspect d'hypophyses de grossesse.

De toutes façons, nous pouvons, avec Schachter (39) affirmer que les observations de gynecomastie, avec ou même sans sécrétion lactée (Roth et Henschen, Hager) qui soulignent la coexistence chez un sujet présentant déjà une constitution hyperpituitaire, une hyperplasie mammaire "fonctionnante" semblent en faveur d'un hyperfonctionnement du lobe anté hypophysaire dans le déterminisme de la plupart (sinon de toutes) les galactorrhées.

Complétons cette hypothèse en suggérant, avec Ebel (12), que chez les malades où la lésion hypophysaire n'est pas manifeste, un mécanisme diencephalo-hypophysaire doit cependant être retenu, qu'il soit le reflet d'un désordre endocrinien autre qu'hypophysaire, ovarien par exemple, ou qu'il soit d'origine réflexe.

Ebel à ce sujet relate le cas de Mme B. 35 ans, hospitalisée le 27.8.54 pour "galactorrhée" apparue en 1942, à la suite du sevrage de son enfant. Les examens clinique, gynécologique, ophtalmologique, les radiographies du crâne se sont révélés négatifs. Une mammographie semble montrer une galactocèle droite.

L'injection de la substance de contraste dans les canaux galactophores a provoqué la suppression définitive de la galactorrhée.

Nous allons maintenant passer en revue différents syndromes associant plusieurs anomalies que présente notre malade et tenter de classer son cas par rapport aux maladies déjà connues.

SYNDROME ASSOCIANT L'AMENORRHEE AVEC LA GALACTORRHEE

A/ Syndrome de Chiari-Frommel

Ce fut Chiari (7) qui publia les premières observations en 1855, en collaboration avec C. Braun et J. Spaeth, d'atrophie ovarienne ou utérine avec lactation persistante après sevrage. Pour l'auteur, il s'agissait d'atrophie utérine par "sensibilité précoce" déterminée par les troubles nutritionnels (véritable état de misère physiologique) que présentaient les malades.

Frommel en 1882 (18) fit du syndrome une description plus complète, se basant sur 3.000 cas de malades, âgées de 18 à 40 ans. Sharp résuma cette étude et montra qu'en général, dès l'inspection, les malades ne semblaient pas dépasser la vingtième année, étaient dénutries, venant consulter non pour l'amenorrhée et la lactation persistante qu'elles présentaient, mais pour des troubles divers, le plus souvent psychiques (manifestations hystériques, dépression mentale plus ou moins imaginée). On mit toujours en évidence une atrophie utérine plus ou moins importante, l'utérus étant soit petit (4,5 cm chez une malade) soit mince au point de rendre dangereuse l'introduction d'un instrument d'examen.

Dans la plupart des cas, les ovaires étaient petits (3 cas d'ovaires normaux sur 28 cas étudiés).

Pour Frommel, l'atrophie utérine était provoquée par la rapide multiparité des malades. Sharp, affirmait que les conditions misérables dans lesquelles vivaient les habitants d'Europe Centrale permirent à Chiari et Frommel d'individualiser dans cette région un tel nombre de malades.

Les observations de ce nouveau syndrome furent excessivement rares : Schiller en 1923, Gilbert en 1941, cités par Mendel (32).

Potter, en 1944 (34) publie le cas d'une mère de 32 ans, aménorrhéique depuis 18 mois, à la suite d'un accouchement, avec persistance de la lactation depuis lors. A l'examen, on retire du lait des 2 seins et l'utérus est atrophique. Les examens complémentaires de routine montrent un M.B. normal. Une biopsie de l'endomètre met en évidence un endothélium atrophique. L'hormonothérapie instituée se révèle inefficace. Quatre ans plus tard, la lactation cesse spontanément et les règles reviennent. La malade devient à nouveau enceinte, met au monde un enfant normal en 1942 mais ne peut le nourrir, la sécrétion de lait est insuffisante.

- Observation de Mendel (32)

G.Y.T., 28 ans, vient consulter le 20 Mars 1944 pour amenorrhée et lactation persistant depuis la naissance de son enfant le 28.12.42. La malade a été traitée pour syphilis de 1937 à 1939, pour annexite en 1940.

La malade est réglée depuis l'âge de 13 ans, régulièrement jusqu'à sa grossesse, avec douleurs pelviennes prémenstruelles marquées. La gestation se passe normalement, un B.W. à cette époque se révèle négatif. L'accouchement et ses suites n'ont rien de particulier. L'examen à son entrée le 18 Mars 1942 montre qu'il s'agit d'une femme de couleur, mesurant 1m50, pesant 41 kg. On fait sourdre du lait en pressant les deux mamelons, l'utérus est petit, aminci. L'hysteromètre montre que la cavité mesure 4,5 cm. On palpe de petits ovaires à travers une paroi abdominale très peu développée. Une biopsie de l'endomètre met en évidence un endothelium atrophique. La malade est soignée par le stilboestrol (dix mg par jour pendant cinq jours puis cinq mg. La malade voit ses règles revenir, régulièrement, sa lactation fortement décroître et son utérus atteindre 8,5 cm de profondeur en janvier 1945.

- Observations de F. Ebel (12)

1 - Madame D., 29 ans, hospitalisée en 1953 pour lactation persistante, amenorrhée et baisse de l'acuité visuelle. La lactation n'a pas cessé depuis le sevrage de son 4ème enfant en 1950. L'amenorrhée survient en février 1953. Les troubles de la vision, apparus en 1949, s'accroissent depuis 1952.

A l'examen clinique, on remarque une légère obésité tronculaire. On exprime quelques gouttes de lait de chaque mamelon.

L'examen gynécologique se révèle normal. La pilosité n'a rien de particulier.

Fonds d'oeil droit et gauche normaux mais la vision est de 1/50è à droite, nulle à gauche. Il existe une hemianopsie inférieure droite.

L'electroencephalogramme révèle des signes de souffrance diencéphalique.

Des radiographies du crâne montrent une selle turcique grande et évasée à contour régulier.

L'encephalographie gazeuse par voie sous occipitale met en évidence une tumeur supra-sellaire.

Par ailleurs, examens humoraux normaux (glycémie : 1,07 g %/100) M.B. : strictement normal. 17 cetostéroïdes : 7,62 mg par 24 heures, 11 oxystéroïdes : 0,37 mg par 24 heures, Pregnenolone : 0,192 mg par 24 heures, taux d'excrétion urinaire de la FSH : inférieur à 6 unités-souris par 24 heures.

On intervient le 20.8.1953 : on extirpe un méningiome du tubercule de la selle turcique. Le 8.9.1953 la lactation anormale et l'amenorrhée persistent. L'examen ophtalmologique ne montre aucun changement.

Excrétion urinaire de la FSH : inférieure à 6 unités-souris. 17 cetostéroïdes : 2,7 mg par 24 heures, 11 oxystéroïdes 0,63 mg M.B. : + 16,5 %

Le 24.5.1954, l'état général est excellent. Quelques gouttes de lait persistent à la pression forte des seins. La vision s'améliore. 3/50^e à droite, 1/50^e à gauche.

Le 29.11.1954, la lactation a cessé définitivement, les règles réapparaissent à trois reprises, sans véritable périodicité. L'excrétion de la FSH est toujours inférieure à 6 unités-souris par 24 heures.

2 - Madame K. Entre le 18.5.1954 pour :

- a) amenorrhée installée en 1948 après une période de dysmenorrhée durant plusieurs mois,
- b) persistance de la lactation en 1945 malgré le sevrage de son enfant : il s'agit d'un écoulement de quelques cm³ par jour, provoqué quotidiennement par la malade pour calmer une tension douloureuse permanente des seins
- c) dystonie neuro-végétative.

Depuis 1948, la malade prend régulièrement du poids et se plaint de céphalées retroorbitaires à irradiation postérieure avec vertiges et nausées.

Les premières règles datent de l'âge de neuf ans, durant huit jours, tous les vingt-huit jours.

A l'examen : taille 1m64 Poids 72 kgs. Il s'agit d'une obésité moyenne de type tronculaire. On exprime quelques gouttes de lait de chaque mamelon.

L'examen gynécologique ne révèle rien de particulier.

M.B. : 29 % - Glycémie : 1,05 g %/100 - 17 cétostéroïdes : 6,3 mg par 24 heures - FSH inférieur à 6 unités-souris par 24 heures. L'électroencephalogramme est normal.

L'exploration hormonale est incomplète par suite du refus de la malade. La malade ressent une soif permanente, se plaint d'une insomnie rebelle, est obèse. Peut-être s'agit-il d'une atteinte d'encéphalique ?

- Observations de Greenblatt (20)

Il s'agit de deux malades, obèses, présentant une lactation persistant après sevrage, une ménorrhée avec un taux d'excrétion de FH urinaire inférieur à 6 unités-souris par 24 heures. Les malades se plaignent de céphalées, d'une fatigabilité excessive, d'une prise de poids régulière.

L'iode protidique sanguin a un taux abaissé mais il s'élève remarquablement après l'injection de dix unités de TSH par jour durant trois jours.

Les frottis vaginaux montrent une insuffisance oestrogénique. Leur température, au cours du cycle présumé, reste étale avec un taux d'excrétion de progestandiol insignifiant. Toutes deux ont un taux d'excrétion élevé de l'hormone lutéinisante, que Lloyd et ses collaborateurs assimilent à l'hormone lactogène lors des essais sur la souris. (Lloyd C.W. Journal of Cl. Endocrin. Vol.9 p.636, 1942, cité par Greenblatt). On n'a mis en évidence aucune altération des surrénales, le taux des 17 cétostéroïdes est normal de même que les glycémies et les courbes d'hyper-glycémie et d'hypoglycémie provoquées. Étant donné la somme des résultats, on a considéré comme une erreur de laboratoire un taux nul de 17 oxystéroïdes chez la première malade, qui présentait par ailleurs une altération des champs visuels avec hémianopsie bitemporale et un élargissement de la selle turque à la radiographie. La deuxième malade avait une légère altération des champs visuels bitemporaux mais les clichés radiographiques n'ont pas mis en évidence d'élargissement de la selle turque.

On institue des cycles artificiels sans que l'amélioration soit satisfaisante. L'hydro-cortisone, administrée empiriquement à la dose de 60 mg par jour durant 60 jours se montre inefficace.

En résumé, le syndrome de Chiari-Frommel se manifeste chez des femmes récemment accouchées. Les auteurs nomment galactorrhée

la persistance de la lactation après le sevrage chez ces malades qui présentent toutes une aménorrhée, une atrophie utérine ou quelquefois ovarienne plus ou moins marquée, et un taux d'excrétion urinaire de la FSH inférieur à 6 unités-souris par 24 heures, lorsque ce dosage a pu être pratiqué. Il s'agit de malades dénutries qui présentent pour la plupart des troubles psychiques parfois importants

B/ Syndrome individualisé par Argonz et Del Castillo

En 1932, Ahumada et Del Castillo (1) citèrent le cas d'une malade qui présentait en dehors de toute grossesse une galactorrhée avec aménorrhée, des symptômes d'insuffisance oestrogénique avec absence de gonadotrophines dans les urines.

Nous allons exposer les observations recueillies dans la littérature mondiale relatives à cet ensemble symptomatique.

a) Observations des malades d'Argonz (2)

1ère observation :

N.P. jeune fille de 18 ans, vient consulter pour aménorrhée secondaire avec sécrétion laiteuse des glandes mammaires ayant débuté il ya un an. Elle se plaint de céphalées et d'une prise de poids de 4 kgs depuis le début de la maladie. Durant cette année de pleine évolution, elle voit ses règles apparaître deux fois après oestrogenothérapie.

Antécédents : familiaux : rien à signaler

personnels: enfance normale, quoique considérée comme délicate depuis la puberté. Pas de grossesse. Premières règles à 12 ans, 4 jours par cycle, tous les 30 jours jusqu'au début de la maladie.

Examen physique : la malade mesure 1m56 est bien nourrie, poils axillaires et pubiens normaux pour son âge ; seins de volume et de consistance normaux, les mamelons et les aréoles sont petits, à peine pigmentés, pas de tubercules de Montgomery ni de circulation veineuse superficielle. En comprimant légèrement les mamelons, on laisse sourdre quelques cm³ de liquide laiteux en jet filiforme. Examen gynécologique : le pubis semble normal, quoique petit, la vulve légèrement hypoplasiee, petites lèvres courtes et à peine pigmentées à gauche, plus développées et pigmentées à droite. Petit uterus antéfléchi et légèrement rétroversé. Annexes gauches petites et indurées. Annexes droites non palpables.

Examen de laboratoire : Urines normales. Urée sanguine : 0,50 g par litre - Glycémie : 0,83 ‰ - Cholestérolémie : 2,2 g.

Kemogramme normal. Gonadotrophines urinaires : 0

M.B. : + 8 %. L'examen de la sécrétion mammaire a vérifié qu'il s'agit bien de lait.

Examen radiologique : selle turcique normale. F.O. et champs visuels normaux.

En résumé, la malade, de mensurations normales, sans trouble apparent de son développement sexuel, présente une amenorrhée secondaire avec galactorrhée depuis un an. La seule anomalie de son appareil génital est un uterus petit. Les glandes mammaires, de taille normale, fermes, sans nodules ont néanmoins de petits mamelons et des aréoles très peu pigmentées.

2ème observation

I.L. de F, femme mariée de 33 ans vient consulter pour amenorrhée et la survenue depuis un an d'une sécrétion laiteuse des seins. Bien que de forte corpulence depuis toujours, la prise de poids s'est accentuée durant la dernière année. Elle se plaint de fréquentes bouffées de chaleur. Crises fréquentes d'insomnie avec envie de pleurer. Elle se sent nerveuse avec des sensations de fourmillement du visage et des mains.

Antécédents familiaux : rien à signaler

personnels: enfance normale. Apparition des caractères sexuels secondaires à 13 ans (seins, poils axillaires et pubiens) mais n'a jamais eu de règles.

A 15 ans, appendicectomie. A 16 ans, paludisme. Mariée à 23 ans, mari bien portant. Elle n'a jamais eu de grossesse.

Examen physique : malade bien nourrie qui présente un panicule adipeux abdomino-pelvien. Taille 1m50 - Poids 67 kg. Cheveux très fournis, poils axillaires abondants, de même que les poils pubiens, on remarque du duvet sur le visage, des poils abondants sur les membres inférieurs et les bras. Le sein droit est très développé, élastique, homogène, avec aréoles et mamelons de taille correspondante. Le sein gauche, plus petit, a les même caractéristiques.

En comprimant la glande mammaire, on obtient une sécrétion laiteuse, plus marquée à droite. La malade fait remarquer que son soutien-gorge était souvent humide à cause d'une sécrétion spontanée.

Examen gynécologique : Vulve et vagin de taille adulte ; leucorrhée abondante ; quelques taches rougeâtres sur le vagin ; col utérin conique, petit, dur. Corps utérin petit, antéversé, antefléchi. On sent l'ovaire gauche à la palpation, augmenté de volume et légèrement induré.

Examens de laboratoire : les taux de FSH urinaire éliminée en 24 heures ont été recherchés à quatre reprises et ont toujours été inférieurs à 6 unités-souris.

17 cétostéroïdes : 17,08 mg par 24 heures, hémogramme normal.

Glycémie : 0,87 g %.

Une biopsie de l'endomètre a montré une absence de muqueuse ; après curettage d'un fragment on a trouvé un peu d'endomètre de type atrophique.

Examen radiologique : selle turcique normale sur un cliché de profil. Fonds d'oeil normaux.

En résumé : la malade, légèrement obèse, présente une aménorrhée primaire mais des caractères sexuels secondaires normaux. Sein droit plus gros que le gauche. Pendant plus d'un an, elle a remarqué une galactorrhée spontanée et provoquée. L'utérus est très petit et les examens urinaires et vaginaux ont mis en évidence un tableau d'hypooestrogénie. FSH inférieure à 6 unités-souris par 24 heures à 4 reprises. Muqueuse endométriale de type atrophique à la biopsie.

3ème observation

E.A. de A , femme mariée de 36 ans, vient consulter pour aménorrhée secondaire depuis plusieurs années, s'accompagnant de galactorrhée depuis 3 ans. Traitée par les oestrogènes, ses règles ont réapparu quelquefois mais seulement après le traitement prolongé. Depuis un an, crises fréquentes de mastite s'accompagnant de fièvre à plusieurs reprises et nécessitant une antibiothérapie.

Antécédents familiaux : rien à signaler

personnels: règles apparues à 12 ans, caractères sexuels secondaires normaux, règles de durée et de périodicité normales. Depuis son mariage (il y a 15 ans) la malade a pris beaucoup de poids, l'intervalle entre ses règles a augmenté, les règles disparaissant durant un ou deux mois. Première grossesse au bout de cinq ans de mariage, accouchement normal. Après l'accouchement, elle pèse bientôt 90 K° (poids avant le mariage : 48 K°). Règles

irrégulières, ceci durant 6 ans. Les trois dernières années, ses règles sont maintenues uniquement par traitement hormonal. A cette époque, elle commence de noter une sécrétion laiteuse spontanée avec mastalgies, d'abord à droite, puis à gauche, avec crises de lymphangite formant de gros placard indurés, causés sans doute par les pressions continuelles des mamelons exercées par la malade pour exprimer un liquide gênant.

Examen physique : Taille 1m62. Poids 84 K°. Poils axillaires et pubiens normaux. Seins volumineux, affaissés, ramollis, on palpe un tison glandulaire et quelques nodules. Lymphangite aigue lors du 1er examen. Mamelons et aréoles très bruns (ceci est sans doute dû au diethylstilboestrol injecté). Le soutien-gorge est mouillé par la secretion spontanée. On excrète un liquide laiteux par pression manuelle.

Examen gynécologique : vulve, vagin, col uterin normaux. Uterus relativement petit pour une primipare. Annexes normales, palpables.

Examens de laboratoire : FSH inférieure à 6 unités-souris par 24 heures, Examen des urines : tableau d'insuffisance oestrogénique.

Examens d'urine et homogramme normaux.

Examens radiologiques : selle turcique normale. F.O. normaux.

En résumé : la malade présente une aménorrhée secondaire avec galactorrhée apparues six ans après son unique accouchement. L'examen des urines a montré une réduction des oestrogènes circulants. L'examen gynécologique a montré un uterus relativement petit pour une primipare. L'élimination de FSH est inférieure à 6 unités-souris par 24 heures. Le syndrome mammaire s'est accompagné souvent de lymphangite avec fièvre.

4ème observation

F.G. femme célibataire de 29 ans. Treize ans auparavant, un examen systématique a mis en évidence une galactorrhée. Il y a un an on a mis en évidence une galactorrhée bilatérale. Depuis l'apparition de ce symptôme il y a treize ans, la malade ne s'en était pas inquiétée, le phénomène n'étant pas spontané.

Antécédents familiaux : rien à signaler

personnels: réglée à 13 ans, durant cinq jours, tous les trente jours, régulièrement, sans douleur : mais il y a trois ans, règles très irrégulières avec aménorrhée durant un an,

phénomène que la malade rattache à une injection de calcium et un prélèvement de sang pour autohémotherapie. Avait souffert de bronchite. A été traitée pour strabisme.

Examen physique : malade normalement développée, bien nourrie. Taille 1m54 - Poids 59 K°. Strabisme divergent de l'oeil gauche. Seins normaux de taille et de consistance. Aréoles et mamelons normaux. En comprimant les deux seins on obtient un liquide laiteux.

Examen gynécologique : vulve normale, clitoris également. Hymen conservé. Au toucher rectal, l'utérus s'est révélé de taille et de consistance normales ; annexes non palpables.

Examens de laboratoire : examens d'urines répétés à plusieurs reprises ont montré un tableau d'insuffisance oestrogénique. Hémogramme normal.

Excrétion urinaire : FSH inférieure à 6 unités-souris par 24 heures.

Examen radiologique : selle turcique normale. F.O. et champs visuels normaux.

En résumé : la malade, dont la galactorrhée essentielle a été découverte à 16 ans a présenté depuis trois ans des troubles des règles avec aménorrhée pendant un an. La galactorrhée persiste, la FSH reste inférieure à 6 unités-souris par 24 heures. Aménorrhée et galactorrhée n'ont pas été modifiées par une thérapie à base de gonadotrophines, oestrogènes et progesterone.

b) Observations de Krestin (27)

1ère observation

Jeune fille de 25 ans, consulte en Avril 1930 pour sécrétion des deux mamelons remarquée depuis six mois (linge mouillé), avec augmentation du volume des seins et sensation de lourdeur de la poitrine. La pression des seins provoque régulièrement une excrétion abondante d'un liquide laiteux.

Depuis des années, la malade se plaint de crises de céphalées mentales et parfois temporales, plus marquées le matin, plus douloureuses depuis un an mais de courte durée. Pas de trouble visuel ni auditif, pas de nausée, pas de vomissement. Depuis six mois, prise régulière de poids (sans en préciser le chiffre). Pas de modification des extrémités, pilosité accrue. Les règles, normales depuis l'âge de 14 ans, deviennent irrégulières depuis deux ans

pour faire place à une aménorrhée complète depuis six mois.

Antécédents personnels et familiaux sans particularité.

N'a jamais présenté de grossesse.

A l'examen malade plutôt forte : taille 1m80, Poids 78 Kgs.

Squelette bien proportionné. Langue de volume normal.

Radiographie des mains : normale.

Peau légèrement grasse, poils clairs, pas de vergeture.

F.O. normaux, champs visuels normaux pour le blanc, légèrement altérés pour les couleurs.

Rien à signaler par ailleurs. T.A. 12-8

Les 2 seins sont lourds, on sent quelques nodules, avec circulation veineuse superficielle. A la pression on excrète du lait en quantité abondante (un tube à essai en 3 minutes) de chaque mamelon.

Urines : sucre 0 - Albumine 0. Courbe d'hyperglycemie normale après ingestion de 50 puis 100 g. de sucre.

Radiographie : la selle turcique est élargie, dans le sens de la profondeur et dans le sens antero-postérieur.

Mise à la diète avec restriction hydrocarbonée. Radio-thérapie du crâne et des seins durant six mois, sans résultat.

Pendant un an, poudre de thyroïde et d'hypophyse par voie bucale.

Les céphalées sont moins fortes avec perte de poids de 7 kgs. Des clichés du crâne n'ont montré aucun changement. La galactorrhée a nettement diminué depuis six mois sans cesser complètement.

2ème observation

Femme mariée de 32 ans, vient consulter en mai 1928 pour amenorrhée depuis 13 mois. En Août 1928, elle note une tension douloureuse des seins. Son médecin exprime un liquide laiteux à la pression des mamelons. Peu après elle se plaint de céphalées occipitales et frontales, une ou deux fois par semaine, durant la majeure partie de la journée, sans nausée ni vomissement. Par ailleurs, asthénie et anxiété légères (dû à l'état de ses seins d'après la malade), sont les seules anomalies cliniques.

Taille : 1m 68 - Poids 66 kgs.

Urines : S = 0A = 0

Seins légèrement augmentés de volume, quelques nodules, tendus lors de la palpation. La pression légère de chaque mamelon fait jaillir un liquide s'apparentant à du colostrum.

Radiographie du crâne : selle turcique élargie.

Son état est resté stationnaire durant un an.

La malade a quitté le pays depuis.

c) Observation d'Anne P. Forbes (17)

1945 : Melle I.R., ouvrière de 31 ans, célibataire. Bien portante jusqu'à 25 ans, sauf luxation congénitale de hanche. Règles à 12 ans, tous les 30-40 jours, douloureuses. Après 25 ans, plusieurs règles manquèrent de plus en plus souvent jusqu'à l'arrêt complet, quelques mois avant la première consultation. A 27 ans elle remarque une légère sécrétion laiteuse par le mamelon droit, plus importante avant la date des règles, mais toujours présente. Par ailleurs, depuis la même date (en 1950) elle prend du poids, son appétit augmente et sa pilosité se développe sur le visage et la poitrine, nécessitant l'épilation régulière.

Examen physique : aspect bien portant, plutôt obèse, seborrhée du cuir chevelu. Duvet blond sur la lèvre supérieure et le menton. Excrétion aisée d'un liquide laiteux à la pression des deux seins, plus marquée à droite. Aucun signe physique pouvant faire penser à l'acromégalie.

Examen gynécologique : uterus petit, ovaires non palpables.

Examen de laboratoire : Phosphore sanguin : 38 mg par litre puis 33 (inférieur aux cas d'acromégalie avec amenorrhée)

17 cétostéroïdes : 10,6 mg par 24 heures - 11,1 mg par 24 heures, pratiquement normal.

FSH : inférieure à 6,5 unités-souris par 24 heures

Glycémie : Hyperglycémie provoquée :		hypoglycémie :	
à jeun :	1,11 g/‰	à jeun :	0,92
30' :	1,74	20' :	0,55
60' :	1,74	30' :	0,57
120' :	1,41	45' :	0,62
180' :	1,23	60' :	0,66
		90' :	0,85
		120' :	0,96

Sans être tout à fait normales, ces deux courbes n'évoquent ni acromégalie, ni insuffisance hypophysaire.

Examen radiologique : la radiographie du crâne montre une selle turcique normale.

Une première série d'injections de progesterone ne provoquant qu'un très faible flot menstruel, l'échec d'une seconde série, ont montré l'hypofolliculinie marquée de la malade. Les ovaires sont de taille normale, lisses, apparemment scléreux. Durant ces huit dernières années, la malade a reçu de la folliculine par séries de quatre ou cinq semaines, séparées par de courtes périodes de repos durant lesquelles ses règles réapparaissent. Elle note que sa galactorrhée diminue lors des injections de folliculine pour reprendre de plus belle à l'arrêt de celles-ci. Depuis l'observation de ce cas, plus de vingt malades sont passées dans le service. Le tableau ci-après résume 14 de ces cas, plus l'observation de cette malade.

d) Observation de M.P. Klotz, J. Avril et Rogé (24)

Madame Paulette R. 40 ans, adressée en janvier 1953 pour aménorrhée avec tumeur hypophysaire par le Docteur G. Guiot.

Histoire de la maladie ; apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté mais absence de règles.

Se marie à 22 ans, réglée un an après par cycles artificiels. Les règles cessent dès l'arrêt du traitement substitutif.

Il y a sept ans, elle se plaint de céphalées frontales violentes, avec sensation de fatigue oculaire, durant plusieurs semaines.

Elles cessent en 1952.

Des radiographies du crâne pratiquées en 1946, auraient déjà montré des anomalies de la selle turcique.

Depuis l'été 1952, apparition de sensations vertigineuses, céphalées avec nausées et parfois vomissements, s'accompagnant d'asthénie importante. En même temps, prise de poids progressive de 10 kgs malgré des restrictions alimentaires volontaires.

Antécédents : Rien à signaler, si ce n'est un épisode pulmonaire à 16 ans. Le Professeur Sergent aurait constaté une image cavitaire droite sans BK dans les crachats. Cette même image est notée en 1948, à 35 ans, interprétée comme un kyste pulmonaire.

Sa mère, réglée à 12 ans, est décédée à 34 ans des suites d'un avortement.

A l'examen : obésité modérée : 76 kgs pour une taille de 1m58.

Faciès lunaire. Obésité prédominante au niveau de l'abdomen, des hanches, et à la racine des membres. Jambes et avant-bras sensiblement normaux.

TABLEAU DES MALADES DE MI

Malade	Age (en an.)	Age d'apparition	Parité obst.	Durée de lacta- tion	Règles	Pris de po (en amér
1 I.R.	39	25	0	14 ans	Irr. 5 ans aménorrhée durant 9 ans	27
2 M.P.	34	26	0	12 "	aménorrhée durant 14 ans	22
3 M.G.	37	21	0	16 "	aménorrhée durant 16 ans	35
4 L.H.	37	16	0	21 "	aménorrhée durant 21 ans	8
5 S.N.	39	24	0	15	irrég. 1 an - amén. 18 ans	6
6 S.A.	57		3	20 " (après gross. tubaire	aménorrhée durant 14 ans	139
7 V.B.	31	24	0	7 ans	aménorrhée durant 7 ans	+ de
8 A.F.	41		4	6 ans (après post. partum)	aménorrhée durant 6 ans	23
9 L.M.	30		0	"récente" grossesse nerveuse	aménorrhée durant 8 ans	+ de
10Z.J.	29		2	4 ans (après p.p.)	aménorrhée durant 4 ans	31
11S.D.	26		1	1 an (postp.)	aménorrhée durant 1 an	0
12J.R.	26		3	2 ans (postp.)	irrégulière durant 8 mois	2
13E.C.	40		2	3 ans (postp.)	aménorrhée pendant 5 ans	2
14E.H.	47	26	0	21ans (a cessé depuis5a)	aménorrhée durant 26 ans	+ de
15B.G.	34	30	0	4 ans	aménorrhée durant 4 ans	0

e ids 1. .)	Pilosité	Peau	FSH U.S. /24h	17 cetos malade	(mg par 24h) Témoin du même Age	P. séri- que mg/1.	Etat de l'hypophyse
	abondante blonde	grasse tt.coloré	inf. à 6,5	10,6	6	36	Selle t. normale champs visuels normaux.
	légère brune	seborrhé- ique	inf. à 6,5	9	6	37	adenome chromo- phobe
	abond. blonde	grasse va- ricosités	inf. à 6,5	10,7	6	35	selle t. élargie (?)
,5	légère		inf. à 10 U. pr 100cc	11,3	6	33	adenome chromo- phobe
		normale	inf.à6,5	13,4	5,9	32	selle t.élargie ?
	modérée	séborrhée	inf. à 3	5	5	36	selle t.normale
60		séborrhée	entre 6,5et13,5				
	légère	séborrhée	inf. à 6,5	7,2	5,9	34	selle t.élargie Hemianopsie bitem porale.
32	légère		légèrement sup. à 13				selle t. normale
		normale	inf.à 6,5			35	selle t. élargie
	abondante	normale	inf. à 3	16,4	10	43	selle t. normale
		normale	sup.à 104	5,6	10		selle t. normale thyrotoxicose
		séborrhée	entre 6,5 et 13	10,3	6		thyrotoxicose selle t. normale
18	légère	forte séborrhée	inf. à 6,5	4,4	5,9	42	adenome chromo- phobe
		léger acné	entre 6,5 et 13			37	selle t. élargie perte de la vision de l'oeil droit.

Léger hirsutisme au niveau des lèvres, du menton, des avant-bras et des membres inférieurs. Quelques poils sur la ligne blanche ébauchent une disposition masculine des poils pubiens. Pas de vergeture, pas d'acné.

Seins peu volumineux, assez fermes, aréoles étroites, sans tubercule. Mamelons petits. Leur pression fait sourdre une sécrétion lactée assez abondante que la malade connaissait et avait remarquée depuis longtemps.

Examen gynécologique : petites lèvres bien développées, assez pigmentées. Au T.V. : col petit, cône avec orifice punctiforme. Utérus de type infantile.

T.A. 12 - 7,5 - Rien à signaler par ailleurs.

Examens complémentaires :

1°) La radiographie du crâne de profil a montré une augmentation de volume très importante de la selle turcique dans son diamètre antéropostérieur. La tumeur hypophysaire a effondré en arrière la lame quadrilataire qui a disparu. En avant, les clinoides antérieures sont indemnes.

Le diamètre vertical est également augmenté.

Une cysternographie a montré que l'adenome hypophysaire s'enfonce dans la selle turcique et son bord supérieur dessine une courbe convexe en haut, respectant le chiasma.

L.C.R. : 5,4 lymphocytes par mm³ et 0,22 g. d'albumine.

Ce développement postéro inférieur de l'adenome explique l'intégrité des fonds d'yeux et des champs visuels.

Dosages hormonaux : FSH : inférieure à 10 unités-souris par 24 heures

Folliculine : 0

17 cetostéroïdes : 5,6 mg par 24 heures

Pregnandiol : 8,5 mg

Métabolisme des hydrates de carbone :

hyperglycémie provoquée	hypoglycémie provoquée par 8 u. d'insuline
à jeun : 1,02 g %	à jeun : 1,02

à jeun : 1,02 g %/100

à jeun : 1,02

1/2 h après : 1,31

10' après : 0,72

$$1 \text{ h} \quad " \quad : 1,36$$
 $20' \quad '' \quad : 0,51$

1 h 1/2 " : 1,20

40' " : 0,58

$$2 \text{ h} \quad " \quad : 1,02$$

1 h " : 0,81

 $2 \text{ h } 1/2 \quad " : 0,88$
$$1 \text{ h } \frac{1}{2}'' : 0,85$$
$$2h'' = 0,86$$

Fonction thyroïdienne : Cholesterol : 2,60 mg - M.B. : - 11 %

Fixation d'I 131 : 6ème heure : 30 %

24ème heure : 41 %

Radiographie pulmonaire : image claire avec partie inférieure plus foncée (kyste aérien du poumon avec hémorragie intra-kystique ?)

e) Observation de H. Bricaire et ses collaborateurs (5)

Del... Ginette, 21 ans, célibataire, ouvrière, entre dans le service du Professeur DeGennes en Décembre 1956 pour amenorrhée secondaire et tumeur hypophysaire.

Histoire clinique : jeune fille de 21 ans, sans aucun antécédent pathologique notable. Réglée à 13 ans normalement jusqu'à 17 ans.

Début de la maladie en 1952, à 17 ans, par l'installation d'une aménorrhée définitive : elle persiste de 1952 à 1956. A trois reprises l'institution de cycles artificiels est suivie de pertes sanglantes éphémères.

Parallèlement s'installent : une galactorrhée chronique, peu abondante, une obésité progressive (a pris 20 kgs, dont 10 de 1955 à 1956).

Jusqu'en octobre 1956, aucun trouble fonctionnel. A cette date, la malade constate une forte diminution de son acuité visuelle avec rétrécissement du champ visuel. Des céphalées retro-orbitaires apparaissent et s'aggravent.

Un examen ophtalmologique découvre une hémianopsie bitemporale avec début d'atrophie optique à gauche.

Radiographie de la selle turcique : tumeur intrasellaire.

Elle entre dans le service le 16 Décembre 1956.

Examen à l'entrée : Bon état général, apyrexie. La malade se plaint de céphalées retroorbitaires très vives, permanentes, mais plus intenses au réveil : l'asthénie physique et psychique est très marquée. Il n'existe pas de troubles du sommeil, de la régulation thermique, de la diurèse. L'appétit reste excellent. La conscience est normale, il n'y a pas d'anomalie psychique. Depuis quelques jours sont apparues de fréquentes nausées, une sudation importante et permanente. L'examen physique montre : Obésité importante (72 kgs pour 1m,56) bien répartie, à légère prédominance facio-tronculaire.

Morphologie : harmonieuse. Faciès normal. Extrémités fines, non acromégaloïdes.

Téguments : normaux. Peau souple, grasse, non infiltrée. Pas de vergeture.

Cheveux et sourcils bien fournis. Pilosité axillaire et pubienne normales. Pas d'hirsutisme.

Les seins sont lourds, bien développés. Les aréoles sont élargies, dépigmentées, avec hypertrophie des tubercules de Montgomery. La pression de la glande à droite comme à gauche, fait sourdre facilement un liquide lactescent et abondant.

La morphologie des organes génitaux externes est normale. Au T.V. l'utérus est de taille normale, le col petit, fermé, un peu mou. Les ovaires ne sont pas perçus. Le reste de l'examen somatique ne révèle rien d'anormal. La T.A. est de 13-9. La diurèse est normale. Glycosurie : 0 - Albuminurie : 0. La numération globulaire et la formule sanguine, le myclogramme, sont normaux.

Examen neurologique : Rien à signaler en dehors des nerfs optiques. E.E.G. : perturbé très discrètement du fait de la sensibilité à l'hyperpnée, montrant alors des signes d'irritation discrets, à projection diffuse, vraisemblablement d'origine profonde.

Examen ophtalmologique (Dr. Polliot). Cet examen confirme une compression du chiasma à sa jonction avec la bandelette optique gauche. Acuité visuelle fortement diminuée, surtout à gauche : oeil droit : 5/10 Oeil gauche : 1/20. Champ visuel : hemianopsie bitemporale avec scotome central à gauche.

Le F.O. est pratiquement normal à droite, à gauche, début d'atrophie optique.

Examen radiologique de la selle turcique (Dr. Metzger, Service de Neurochirurgie, La Pitié) : on note une forte augmentation de volume de la loge hypophysaire due à un enfoncement du plancher de la loge. Le sinus sphénoïdal est effondré à sa partie postérieure, d'une façon symétrique comme le montre la coupe tomographique frontale passant à 7 cm en arrière du plan front-nez. La lame quadrilataire est amincie, refoulée en arrière. Les clinoides antérieures sont usées. Ces modifications évoquent un adenome chromophile.

Examens biologiques :

Fonctions hypophysaires :

Phosphore sanguin : 37 mg %.

Hyperglycémie provoquée : à jeun : 0,91 g. ‰

30' : 1,36

60' : 1,07

90' : 1,24

120' : 1,12

FSH urinaire (à 2 reprises) supérieure à 10 unités-souris par 24 h.

inférieure à 25 unités-souris par 24 h.

Thyroïde :

M.B. (sous nembutal) : normal.

I. 131 : fixation à la 6ème heure : 16 %

à la 14ème heure : 33 %

Cholesterol total : 2,30 g. ‰

Bilan hormonal :

17 cetostéroïdes : 12,6 et 10,6 mg. par 24 heures

17 OH corticoïdes : 4,4 mg par 24 heures

Test de Thorn (ACTH : 25 mg par voie intra-veineuse)

17 cetostéroïdes : 10,6 - 14,3 mg. par 24 heures

17 OH corticoïdes : 4,4 - 7 mg par 24 heures.

Folliculine : 0,080 - 0,104 mg par 24 heures

Progandiol 5,2 - 7,9 mg. par 24 heures.

Eosinophiles : chute de 98 %.

Dosage biologique de la prolactine dans le sérum par la technique de Riddle (Dosage effectué sur 6 pigeons de la même souche, pesant 400 g. environ chacun) : Par rapport aux pigeons témoins, l'étude pondérale et macroscopique du jabot permet de déceler la présence de 20 unités-pigeons environ de prolactine dans le sérum de la malade.

22.1.57 - Intervention par le Docteur R. Houdart. L'exploration chiasmatique permet de découvrir une tumeur hypophysaire encapsulée, assez importante, saillant en dedans du nerf optique droit et recouvrant le nerf optique gauche qui n'est pas visible. Après incision de la capsule, le curettage de la cavité tumorale permet de retirer une quantité importante de tissu tumoral un peu hémorragique. Le curetage terminé, le nerf optique gauche est parfaitement visible.

Examen histologique (Dr. R. Tourneur)

Tous les fragments examinés ont une structure histologique très uniforme ne laissant persister aucune zone ayant l'aspect d'une hypophyse normale. La tumeur est faite de cellules épithéliales disposées en cordons ou en gaines péri-vasculaires. Partout le stroma fibro-vasculaire est abondant. Les cellules sont polyédriques, de petite taille, avec un noyau rond, central. Il existe une discrète anisochromie nucléaire sans irrégularité. On trouve d'exceptionnelles mitoses. Le cytoplasme est peu colorable, le plus souvent à tendance basophile, sans aucune granulation.

De loin en loin, on trouve des cellules plus volumineuses à petit noyau et abondant cytoplasme riche en granulations eosinophiles, semblables aux cellules eosinophiles normales de l'hypophyse, sans aucune transition avec les cellules tumorales. Par place, ces cellules sont en voie de lyse, parfois engainées de substance albuminoïde stratifiée comme un calcospherite en formation.

En conclusion.. cet aspect est celui d'un adénome hypophysaire de type chromophobe, dans lequel persistent quelques cellules éosinophiles étrangères à la tumeur.

Suites opératoires : simples et sans incident. La malade est à nouveau admise le 11 février 1957 dans le Service du Professeur De Gennes. Bon état général. Poids inchangé. Les céphalées ont disparu, l'aménorrhée persiste. La galactorrhée est de moins en moins abondante et disparaît complètement trois semaines après l'intervention chirurgicale.

Examen ophtalmologique : le 29 Février 1957, acuité oeil droit 7/10 oeil gauche 2/10 après correction.

F.O. normal à droite, à gauche subatrophie optique.

Champ visuel : normal à droite, à gauche : il persiste un discret rétrécissement superonasal.

Au point de vue hormonal, il existe une discrète insuffisance cortico-surrénale : 17 cetostéroïdes à 3,7 mg par 24 heures, 170 H : 2,9 mg par 24 heures, Pregnandiol 1,5 mg par 24 heures.

La malade sort le 4 Mars 1957. Poids stable à 71 Kgs. Elle suit un régime hypocalorique et prend 0,10 g. d'extrait thyroïdien par 24 heures et 20 mg. d'ethynyl-oestradiol par mois.

Revue un mois plus tard elle a perdu 3 Kgs. Elle est en excellent état. Pendant 2 jours a eu des règles très peu abondantes. On institue alors un cycle artificiel tout en continuant l'extrait thyroïdien : 0,10 g.

D I S C U S S I O N

Si nous résumons l'ensemble des observations groupées sous le chapitre "syndrome d'Argonz-Del Castillo", nous voyons que ce groupement symptomatique, comprend :

1/ - une aménorrhée, très souvent primaire ou survenant chez des nullipares, parfois chez des femmes ayant eu des grossesses, auquel cas l'aménorrhée survient quelque temps après la dernière parturition.

2/ - une galactorrhée, en dehors de toute grossesse.

3/ - un taux d'excrétion urinaire de la folliculostimuline le plus souvent inférieur à 6 unités-souris par 24 heures. Mais cette anomalie est inconstante car si nous reprenons l'observation de toutes les malades ici groupées, nous remarquons que sur les 15 malades figurant sur le tableau récapitulatif des malades de Forbes, les malades n° 7, 9, 12, 13 et 15, soit une sur trois, ont un taux de FSH supérieur à 6 unités-souris par 24 heures, de même que la malade de H. Bricaire.

4/ - une prise de poids régulière et importante

5/ - une insuffisance oestrogénique, sans qu'une atrophie utérine ou ovarienne soit de règle.

Nous voyons qu'il s'agit bien là d'un syndrome distinct de celui de Chiari-Frommel : ce dernier survient à la suite d'une grossesse et y est directement rattaché. Il survient chez des femmes dénutries alors que dans le syndrome décrit par Argons on note une obésité concomitante. La galactorrhée, dans le syndrome de Chiari-Frommel, se confond avec la persistance de la lactation physiologique. Enfin, des altérations psychiques complètent souvent cet ensemble symptomatique.

Si la traduction clinique du syndrome de Chiari-Frommel est différente de celui individualisé par Argons, une hypothèse étiologique commune s'impose à l'esprit : la présence d'une tumeur hypophysaire, présente chez une malade d'Ebel, chez huit malades de Forbes, chez les malades de Klotz et de Bricaire, chez la malade R. que nous avons suivie dans le Service du Professeur Gilber-Dreyfus. Cette étiologie, lorsqu'elle n'est pas totalement explicitée, est suspectée dans la plupart des autres cas relatés.

Lorsqu'on opère la tumeur hypophysaire, on est frappé par la

fréquence des adénomes chromophobes, parfois véritablement "découverts" à l'intervention. C'est pourquoi il nous semble utile de faire le point des connaissances les plus récentes sur ces adénomes hypophysaires.

LES ADENOMES CHROMOPHOBES

Dès 1912, Cushing précise les déficits et les hyperfonctionnements hypophysaires, puis les observations cliniques deviennent rares jusqu'aux études statistiques de Nurnberger et Korey (33). Guiot (22) avec ses collaborateurs analyse 21 cas d'adénomes chromophobes de 1953 à 1958 du Professeur J. Decourt opérés et vérifiés histologiquement. Il s'agit de huit femmes et de treize hommes âgés de 19 à 66 ans.

Etude de la fonction thyroïdienne

- 1/ On croyait que l'aspect clinique des malades révélait un amaigrissement considérable. On en faisait un signe fondamental. Il manque dans la majorité des cas et on note même un certain degré d'adipose. Le visage, généralement un peu bouffi, les sourcils rares, les cheveux secs, l'asthénie physique et psychique, l'indifférence à l'examen, l'idéation lente, les déficiences de mémoire (mais un jugement normal) feraient penser à une insuffisance thyroïdienne. Mais la peau est plus fine que dans le myxoedème, le teint est plus blafard, il n'y a pas de cyanose des pommettes, les extrémités restent fines. La pâleur de la peau est très particulière (dépigmentée, de même que les aréoles des seins).
- 2/ Le Métabolisme Basal est abaissé (sauf chez un acromégale avec M.B. à + 11 %)
- 3/ Le cholestérol est très souvent augmenté mais pas toujours en concordance avec le M.B.
- 4/ La fixation d'iode 131 , dans 4 cas s'est montrée inférieure à 15 % à la 24ème heure, pour dix cas normaux. Dans un cas elle dépasse 40 % à la 24ème heure et dans deux cas elle dépasse 60 % à la 24ème heure.

Etude de la fonction gonadique

- a) chez l'homme : dans un cas sur treize, l'excrétion de la FSH est inférieure à 6 unités-souris par 24 heures, dans quatre cas la FSH était normale et l'activité sexuelle conservée. Deux de ces quatre malades avaient un taux de 17 cetostéroïdes faible.
- b) chez la femme : (sur les huit cas, six ont été vus avant leur ménopause, deux après). Chez ces deux dernières la FSH s'est révélée inférieure à 6 unités-souris par 24 heures.

L'aménorrhée, dans l'adénome chromophile, est constante (Dott et Bailey, 11)

Parmi les six malades plus jeunes, l'une d'entre elles présentait un taux de FSH normal associé à son amenorrhée.

Etude de la fonction surrénale

Sur les 21 malades, 11 étaient hypotendus, 17 présentaient de l'asthénie. Le taux d'excrétion urinaire des 17 cortostéroïdes variait de 0,9 à 13 mg par 24 heures. Celui des 11 oxystéroïdes variait dans les mêmes proportions, taux variant parallèlement à celui des 17 cortostéroïdes chez le même malade. La sécrétion d'ACTH provenant de la hypophyse, mais étant commandée par les centres hypothalamiques, on peut se demander, dans le cadre des adénomes hypophysaires quel est, en définitive, le mécanisme réel de l'insuffisance surrénale.

Etude métabolique

On a noté chez 5 malades une glycémie inférieure à 0,80 g %.

L'hypoglycémie est un signe d'insuffisance hypophysaire globale expérimentale. Par contre l'auteur n'a observé aucune glycémie élevée. Sur 14 courbes d'hyperglycémie provoquée, 3 furent plates, 8 normales et 3 anormalement élevées, de type paradiabétique.

Nurnberger (33) sur les 80 malades étudiés trouve 42 courbes normales, 17 plates et 19 de type paradiabétique. En dehors de cette série, cet auteur relate 4 cas de diabète authentique au cours de l'évolution d'un adénome chromophile, dont deux présentaient des signes physiques de la série acromégalique avec déformations osseuses et clichés évocateurs mais lorsqu'ils furent opérés aucun n'avait d'éosinophilie au niveau de l'adénome. Leur glycémie était facilement régularisée par un régime léger associé à de petites doses d'insuline protamine zinc.

Davidoff et Cushing avaient rencontré des faits analogues qu'ils classaient comme une manifestation d'acromégalie fugitive.

L'hypoglycémie provoquée montrant l'extrême sensibilité des hypophysaires à l'insuline, cette épreuve est trop dangereuse pour être conseillée.

Autres aperçus endocrinologiques

L'hypophyse est, sur le plan anatomique, mais aussi sur le plan fonctionnel, étroitement liée au système nerveux central, c'est-à-dire au complexe hypothalamique.

Les adénomes de l'hypophyse, lorsqu'ils sont sustentoriels peuvent intéresser mécaniquement la région hypothalamique et retentir sur les noyaux de commande; dans d'autres cas, sans qu'il y ait compression directe, on peut se demander s'ils ne désorganisent pas l'appareil nerveux ou vasculaire de liaison entre l'hypothalamus et le tissu glandulaire.

La différenciation classique entre adénomes chromophobes et adénomes chromophiles, si elle reste schématiquement valable, ne permet pas toujours une rigueur suffisante, et les formes de transition apparaissent fréquentes. Une autre notion classique qui voulait faire des adénomes chromophobes des tumeurs avec hypofonctionnement et des adénomes chromophiles des tumeurs avec hyperfonctionnement antehypophysaire semble battue en brèche.

Nous allons voir quelques observations où les signes de déficit s'intriquent à des signes d'hyperfonctionnement, d'autres où les signes d'hypopituitarisme succèdent dans le temps à une phase d'hyperactivité.

Rappelons tout d'abord que les premières observations de ce genre furent publiées en 1933 par Dott et Bailey (11).

Citons également les trois adénomes chromophobes de Forbes - (malades n° 2, 4 et 14 du tableau), le cas de Klotz, celui de Bricaire et Melle R. qui fait l'objet de cette étude.

Observation de Guiot (22)

Il s'agit d'un homme de 27 ans présentant de l'asthénie sexuelle et physique depuis un an, avec un facies acromégalique et des mains épaisses. La fonction thyroïdienne est normale, le taux de FSH également. Le taux des 17 cétostéroïdes est de 12 mg par 24 heures, celui des 11 oxystéroïdes abaissé à 0,5 mg.

La courbe d'hyperglycémie est de type paradiabétique : 1,40 g puis 2,41 g pour retomber à 0,98 g. ‰.

La phosphorémie est normale : les clichés montrent une selle turcique très agrandie. On pense à un adénome eosinophile.

La pièce après intervention se révèle comme un adénome chromophile pur. Une autre "découverte" d'adénome chromophile chez une malade à symptomatologie complexe est relatée par Decourt.

Voici cette observation :

Observation de Mme St. ET.... Decourt (10)

Mme St.ET. 48 ans, entre dans le service de neuro-chirurgie de Sainte-Anne, le 17 mars 1952, dans un état semi-comateux, accompagné de vomissements. T.A. 8 - 6 pouls petit et rapide. La malade ne sort de sa torpeur que pour se plaindre de céphalées.

Antécédents personnels : méningite cérébro-spinale à 5 ans, premières règles à 16 ans, toujours peu abondantes, douloureuses.

" familiaux : rien à signaler.

Histoire de la maladie : Grossesse à 19 ans qui évolue normalement. La malade allaite son enfant jusqu'à l'âge de 12 mois où il meurt d'une méningite tuberculeuse.

Pas de retour de couches et dès lors s'installe une aménorrhée définitive, s'accompagnant de prise de poids progressive : En 15 ans, son poids passe de 55 à 89 K. Pendant 10 ans, elle a présenté une galactorrhée continue, tâchant le linge.

A 33 ans, apparition de céphalées fronto orbitaires prédominant à droite.

A 40 ans, T.A. 17 lors d'un examen systématique. Asthénie progressive.

A 43 ans, elle devient considérable, surtout matinale. Le poids retombe à 74 Kgs.

A 47 ans : T.A. 21, paresthésie des membres. On découvre alors un syndrome diabétique instable avec des périodes de polyphagie, polyurie, polydypsie, avec glycosurie à 20 g. cédant facilement au régime.

On note un aspect mégaloïde : épaissement des traits. Pointure des chaussures : de 38 elle passe à 40 1/2. Six mois avant l'entrée à l'hôpital, les céphalées redoublent d'intensité. T.A. maxima à 24. Depuis lors on note une baisse progressive de la tension artérielle, une asthénie croissante, une frilosité, la chevelure devient sèche et raide. La malade se plaint de prurit vulvaire. Plusieurs dosages de la glycémie varient de 0,67 à 1,50 g.

Une semaine avant l'entrée à l'hôpital, la malade présente des

vomissements en fusée, des syncopes, avec torpeur continuelle.

A l'examen 18 Mars 1952 : Taille 1m,67, Poids 60 Kgs, avec paradoxalement un certain degré d'obésité : les traits sont grossiers, l'épaississement des lèvres, du menton, du nez, évoquent le faciès acromégalique. Téguments pâles, infiltrés, mains épaisses. Seins volumineux, sans sécrétion lactée. Les réflexes tendineux du membre inférieur semblent abolis. Aspect gangreneux des faces plantaires, des gros orteils.

T.A. : 7,5 - F.F. : nette dilatation veineuse, hémorragies rétiniennes punctiformes, surtout à droite, quelques signes de croisement.

Radiographies du crâne : destruction totale de la selle turcique.

E.E.G. tracé très plat à rythme de base ralenti. Présence d'ondes lentes diffuses à prédominance antérieure.

Examen biochimique : glycémie 0,95 - Cholestérol total 2,66 g.

estérifié : 1,84 g. Phosphore 35 mg par litre. Réserve alcaline 71 volumes.

Hyperglycémie provoquée au sucre : 0,97 - 1,21 - 1,32 - 1,34.

" " à l'adrénaline : 0,95 - 1,63 - 1,56 - 1,35
1,21.

17 oesosteroïdes urinaires : 4,2 mg puis 2,5 puis 1,9 mg par 24 heures

11 oxysteroïdes (méthode de Heard et Sobel) 0,63 mg

Phenolsteroïdes : 78 grammes - FSH inférieure à 6 unités-souris par 24 heures.

Test de Thorn à l'ACTH positif, chute du taux des eosinophiles de 240 à 156.

On prescrit, contre le collapsus : perfusions, éphédrine, desoxycorticosterone, sans résultat.

On prescrit alors : 10 mg cortisone, 10 mg testotérone, 4 g. d'extrait thyroïdien par jour.

Au bout d'un mois on note une transformation complète : la malade circule, son teint est rose, il y a une régression des lésions gangreneuses, l'infiltration du visage a diminué. Les réflexes rotuliens sont positifs. Les céphalées, les vomissements ont disparu.

T.A. 11- 7. L'électroencéphalogramme est amélioré.

Champ visuel : réduction du champ temporal droit.

Examens biochimiques : cholestérol total : 1,80 g.

Glycémie : 1,35 g. Hyperglycémie au sucre : 1,35 - 2,51 - 2,20 -
2,07 - 1,77.

Hyperglycémie à l'adrenaline : 1,34 - 2,36 - 1,97 - 1,92 - 1,32.

En Mai 1952, on tente d'interrompre le traitement : rechute immédiate.

On traite alors par ACTH en injections intra-musculaires : 7,5 mg par jour pendant 15 jours. Amélioration complète. On poursuit alors le traitement cortisonique jusqu'en Septembre.

9 Septembre 1952 : l'encéphalographie gazeuse montre une grosse tumeur intrasellaire.

On institue un traitement par cortisone (35 mg), extrait thyroïdien (5 g) et testostérone perlinguale (10 mg) par jour. La malade quitte le service, interrompt le traitement pendant trois semaines. On la réadmet d'urgence à la Pitié en sub-coma.

L'ACTH (25 puis 50 mg par jour par voie intra-musculaire) transforme l'état de la malade en quatre jours.

Glycémie : 1 g. - Cholesterol 3,16 g. M.B. - 32 %.

17 cetostéroïdes : 1,35 mg par 24 heures. Folliculine 150 gammas FSH inférieure à 6 unités-souris par 24 heures.

Champ visuel : amputation du champ temporal droit : Baisse de l'acuité visuelle. On décide alors d'intervenir chirurgicalement après préparation soigneuse.

Intervention dans le service de neuro-chirurgie de l'hôpital Sainte-Anne : tumeur énorme (volume d'un pamplemousse) qui comprimait en arrière le tronc cérébral, en haut le plancher du 3ème ventricule auquel elle adhérait. Prolongement dans la fosse antérieure. La malade meurt le lendemain de l'intervention dans un collapsus hypothermique.

Histologie : la pièce, étudiée à un stade de mauvaise conservation, a pu être reconnue comme adénomateuse par le Professeur Delarue.

Son aspect compact aux cellules serrées évoquait une formation eosinophile. On conclut toutefois à un adénome chromophobe géant.

Considérant, chez cette malade, l'évolution en deux phases d'hyper puis d'hypopituitarisme, l'auteur serait tenté de se rallier à l'hypothèse de Courjon (8) selon laquelle un adénome eosinophile serait capable de se transformer en adénome chromophobe par différenciation progressive des cellules chromophiles. Courjon tire argument de la présence fréquente dans les adénomes eosinophiles de cellules claires, "épuisées".

En résumé, sur les 20 observations biologiquement étudiées, neuf malades ont un déficit des trois fonctions endocrines principales, quatre ont une atteinte de deux fonctions (trois d'entre eux ont un déficit gonadosurrénalien, le dernier présentant un déficit thyreosurrénalien), cinq ont un seul déficit (pour trois d'entre eux, il s'agit d'un déficit gonadique, pour le quatrième une insuffisance surrénale, chez le cinquième une insuffisance thyroïdienne). Chez deux malades où les signes d'hyperpituitarisme dominaient le tableau, aucune insuffisance endocrine n'a été mise en évidence par les techniques utilisées.

Rappelons que la glycémie chez tous les malades étudiés s'est révélée normale.

Ces chiffres permettent de souligner la fréquence des déficits latents d'une ou plusieurs fonctions par rapport aux grands aspects cliniques schématiques.

Facteurs étiologiques d'origine endocrinienne

Selye, Gardner et J. Loeper en France ont montré la possibilité expérimentale de provoquer des adénomes hypophysaires, en particulier chromophobes, par l'administration d'oestrogènes synthétiques ou naturels. Selye pense que les adénomes ainsi provoqués inhibent la thyroïde et les gonades, mais ont sans doute une activité corticotrope et lactogénique.

Histologie (S. Brion et J. Faujoux, collaborateurs de Guiot)

Sur 38 cas d'adénome hypophysaire, les auteurs dénombrent :

- 29 adénomes chromophobes simples
- 2 adénomes chromophobes malins
- 1 adénome eosinophile
- 6 adénomes mixtes.

Sur les 29 adénomes chromophobes simples, dans un cas les cellules étaient d'un type rappelant celui des cellules de grossesse; dans 4 cas, on a observé à la périphérie de la tumeur une lame de tissu hypophysaire plus ou moins altéré, très riche en cellules eosinophiles sur deux de ces pièces.

Pour les auteurs, les adénomes dits mixtes sont ainsi dénommés par les cliniciens lorsque ceux-ci décèlent chez le même malade des signes d'hyper et d'hypopituitarisme. L'histologie n'en est pas univoque : pour Dott et Bailey il existe trois types de variétés, selon les cellules prédominantes.

Pour Cushing, il s'agit de cellules de transition n'ayant pas varié au cours de l'évolution, il compare ces cellules aux cellules de grosseur d'Erdheim- Stumme, qui seraient des cellules éosinophiles arrêtées dans leur développement.

Kernohan et Sayre citent un cas cliniquement mixte, qui présentait le tableau histologique d'un adénome chromophile avec cellules éosinophiles éparses. Ils font aussi remarquer que dans plusieurs cas d'adénomes chromophobes, sans signe d'hyperpituitarisme on voyait disséminées des cellules à grains éosinophiles généralement peu nombreux.

Sur les six adénomes mixtes étudiés, l'un ne différait pas anatomiquement des quelques adénomes chromophobes à grains éosinophiles observés et qui ne présentaient pas de signe d'hyperpituitarisme.

Ces faits soulignent donc les incertitudes qui règnent encore sur les corrélations histophysiologiques hypophysaires.

Etiologie du syndrome décrit par Argonz et Del Castillo

Nous pensons, à la suite de ce qui vient d'être exposé, que l'adénome chromophile peut être à l'origine de tous les signes cliniques qui caractérisent ce syndrome.

Physiopathologie de ce syndrome

Forbes et Albright, étudiant la lactation normale (17) montrent que les mères qui allaitent ont un taux de folliculine stimulative hypophysaire plus élevé que celui des mères qui n'allaitent pas, sans qu'aucun chiffre trouvé chez les unes comme chez les autres ne soit inférieur à la normale. La lactation normale n'est donc pas due à l'absence de FSH hypophysaire.

Ceci se trouve confirmé par les malades chez qui l'on a trouvé un taux de FSH normal.

L'absence de folliculine seule ne suffit pas non plus à expliquer la lactation : ni la castration ni la ménopause ne la produisent. Les auteurs suggèrent que l'hypophyse de leurs malades produit une hormone spécifique en excès en se basant sur les faits suivants :

- 1°) La lactation se produit au cours de l'acromégalie, au cours de laquelle il y a hypereosinophilie hypophysaire.
- 2°) Coudry, en 1922, sépare morphologiquement les cellules en deux catégories : celles au devenir éosinophile, celles au devenir

basophile. En accord avec Harvey Cushing (Dispituitarism, twenty years later. Harvey Lectures Vol. 28 p. 90, 1932), les cellules de l'adénome chromophile sont de type prééosinophile.

3°) Les auteurs enfin invoquent l'imbrication des signes d'hypo et d'hyperpituitarisme de leurs malades.

Par ailleurs, Schooley et Riddle (40) ont montré que la prolactine était sécrétée par les cellules eosinophiles de l'hypophyse.

Folley et Young (15) ont montré le rôle de la prolactine sur la lactation. Argonz (2) suggère que c'est la modification du taux des oestrogènes circulants qui influencerait l'hypophyse.

Nous pensons que les malades présentant le syndrome aménorrhée-galactorrhée secrètent de la prolactine en excès au niveau des cellules chromophobes (prééosinophiles) de leur hypophyse.

La prolactine provoquerait la galactorrhée, et, peut-être, provoquerait l'aménorrhée par inhibition (aménorrhée des femmes qui allaitent).

L'aménorrhée peut également être provoquée par l'hypoestrogénie secondaire à un taux abaissé de la FSH hypophysaire, mais on sait que ce taux peut être normal.

Enfin elle peut également survenir par compression hypothalamique du fait de la tumeur (aménorrhée hypothalamique de Reifenstein dont l'étiologie est cependant purement psychique).

Pour étayer ces différentes hypothèses et vérifier le rôle physiopathologique à notre sens primordial de la prolactine, il serait souhaitable que la méthode de son dosage telle que nous l'avons décrite, puisse être vulgarisée en France : elle semble apporter plus de garanties d'objectivité que la méthode de Riddle victime, elle, de résultats trop largement approximatifs.

ASSOCIATION HYPOPITUITARISME et DIABETE

Tous les auteurs compulsés citent comme référence exceptionnelle d'une telle association l'article du Capitaine Feldman (14). Nous allons voir que dans le cas précis il s'agit d'une singulière erreur d'interprétation.

Observation du Capitaine Feldman Fred. intitulée : Coincidence of diabetes mellitus and hypopituitarism

Il s'agit d'une femme blanche mariée, 50 ans, qui entre dans l'hôpital d'Albany le 2 juillet 1943 pour céphalées, vomissements, vertiges, diarrhée et crises d'évanouissements.

Antécédents personnels : à 19 ans : thyroïdectomie pour hypertyroïdie. Puis exérèse d'un fibrome utérin. Enfin, intervention sur le sein gauche, dont il fut impossible de préciser la nature.

Histoire de la maladie : En 1931, à 38 ans, on diagnostique un diabète, traité à Detroit par 50 unités d'insuline pendant dix jours, puis 35 unités par jour pendant cinq ou six mois, puis 20 unités d'insuline par jour de façon discontinue, sans régime particulier.

Depuis 1940, la malade ne reçoit plus d'insuline. On retrouve un certain taux de glycosurie jusqu'en 1942, date à laquelle les examens relatifs au diabète sont totalement négatifs : on ne retrouve plus de glycosurie.

Le 1er Mai 1943, la malade se plaint de céphalées à prédominance retro-orbitaire gauche, avec asthénie progressive et vomissements. Hospitalisée deux semaines, puis sortante, elle est considérée comme guérie, sans que l'on ait posé de diagnostic.

Une semaine après sa sortie, les céphalées reprennent, fort vives, l'odorat de la malade s'exacerbe, avec nausées à la vue des aliments, vomissements en fusée survenant fortuitement. Lorsque la malade se lève, elle est prise de faiblesse avec vertige. Perte de l'appétit, perte de poids. Lorsque la malade se lève du lit, elle perd connaissance avec incontinence sphinctérienne, torsion des bras et crise de sudation lors de la reprise de conscience.

La veille de son admission, la malade est prise dans la nuit d'une crise d'agitation avec cris et pleurs spasmodiques, durant quelques heures. Au réveil, nouvel épisode, qui fait hospitaliser la malade en urgence.

Antécédents familiaux : Un frère diabétique, la mère est décédée diabétique, le père est mort d'un carcinome hépatique.

Examen à l'entrée : Pouls 92, T.A. 7,5 - 3 . Quelques plaques de sclerodermie.

Examen neurologique : pupille gauche petite et irrégulière mais réagissant à la lumière. Pupille droite petite, régulière, réagissant fortement à la lumière. Réflexe aboli au membre inférieur gauche.

Pas de reflexe cutané abdominal. Deviation des index à gauche.

La malade est indifférente à l'examen, répond lentement aux questions, sans erreur de chronologie.

Par ailleurs les poils axillaires et pubiens sont moins abondants que normalement. Il n'y a pas d'atrophie génitale.

Examens de laboratoire : taux d'albumine dans les urines, numération et formule sanguine normales. BW - Glycémie : 0,35 g %/100.

Radiographie : Quelques nodules mésentériques calcifiés. Augmentation de densité de l'os iliaque gauche. Crâne normal.

M.B. : + 12 %

Nouvelle glycémie : 0,61 g. %/100.

Devant les chiffres de la tension artérielle, celle-ci est vérifiée à plusieurs reprises.

Malade couchée : pouls 72. T.A. 7,5 - 3

Lorsque la malade s'assoit, le pouls disparaît, la tension artérielle s'effondre : T.A. 3 - 0.

On dose alors le sodium sanguin : 3,23 g par litre, il ne s'agit pas d'Addison.

Durant son hospitalisation, la malade perd souvent conscience aux changements de position. Serum salé et serum dextrosé sont essayés, puis un régime hypernatré, avec restriction de potassium, sans amélioration. On suspecte alors un hypopituitarisme avec hypothyroïdie.

26 Juillet 1943 : On met en évidence une hypotension orthostatique par la mesure de la tension artérielle chez la malade en différentes positions.

Le 4 Août 1943, la malade est semi-comateuse, vomit, se tord les bras. Signe de Trousseau positif. Pas de Chvostek. On injecte du gluconate de calcium, sans résultat net.

L'injection de solution dextrosée améliore la malade sans lui faire reprendre conscience totalement.

Le 6 Août 1943, T.A. 11 - 6,5 après une semaine de traitement par acetate de desoxycorticosterone. Conscience nette mais vomissements incoercibles, asthénie. Nourrie par solution dextrosée en perfusion. Après une légère amélioration, survient un coma le 10 Août, dont elle est tirée par 50 ml. d'une solution de dextrose à 5 %. Glycémie le lendemain matin : 0,35 g %/100. On maintient les perfusions de dextrose. La glycémie monte à 1,22 g %/100 le 14 Août. Le 19 Août, on reprend la thérapie par extrait surrénalien momentanément interrompue.

Nouveaux comas hypoglycémiques malgré les perfusions.

Le 2 Septembre : glycémie 0,57, coma non amélioré totalement par la perfusion. La malade décède le 14 Septembre.

A la necrops : pancréas, surrenales et hypophyse sont altérés, surtout cette dernière où l'on note une importante dégénérescence. Les corticosurrenales sont amincies, hyalines par endroits mais sans qu'on puisse en déduire une insuffisance fonctionnelle.

" Par coïncidence, l'auteur affirme qu'il n'implique pas une concomitance mais plutôt la coexistence des deux maladies chez la même malade à différentes époques. Le diabète existait trois ans avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne et celle du lobe antérieur de l'hypophyse. Il semble possible d'affirmer que l'amélioration progressive du diabète-maladie dont les rémissions sont rares - a été provoquée par le développement du syndrome hypophyse-surrénalien". L'auteur rappelle les expériences de Houssay et fait le rapprochement avec trois cas publiés : malades chez lesquels les phénomènes pathologiques reproduisaient ces expériences : en 1932, Calder rapporte le cas d'un malade qui, avant hypophysectomie pour maladie de Simmonds présentait une courbe d'hyperglycémie de type diabétique avec glycosurie légère à deux reprises. Après intervention, la courbe est redevenue normale et la glycosurie n'a plus été retrouvée.

Lyall et Innes ont publié le cas d'un homme de 29 ans, atteint de diabète sévère depuis deux ans nécessitant un traitement de 80 unités d'insuline par jour. Ce diabète s'est amélioré au point que la glycosurie cessa et que la glycémie revint à la normale. L'insuline fut supprimée (1935). Un cliché montre une tumeur hypophysaire "évidente" (seul signe décelable à cette époque). Le malade quitte le service, guéri de son diabète, sans qu'on puisse affirmer cliniquement l'existence de la tumeur.

Kotte et Venderahe en 1940, enfin, publient le cas d'un homme de 40 ans, diabétique depuis cinq ans, traité en Iran par insuline "selon les besoins". Deux mois avant son admission, le malade ressent une fatigabilité excessive, perd du poids. Un médecin aurait trouvé une "glycosurie excessive", trois jours avant son entrée à l'hôpital.

Entré dans un état de torpeur extrême, le malade décède dix-huit jours après en hypoglycémie : 0,31 puis 0,20 g. %/‰.

A l'autopsie : on trouve un infarctus avec nécrose du lobe antérieur de l'hypophyse respectant seulement une frange périphérique normale. Pancréas et surrénales sont normales.

En résumé, le cas que Feldman nous expose est le quatrième exemple où se trouvent réalisées chez l'homme les expériences que Houssay a réalisées chez le chien.

Il ne s'agit pas du tout d'un cas d'hypopituitarisme avec diabète associé.

Nous sommes donc en mesure d'affirmer que les deux malades hospitalisées dans le service du Professeur Gilbert-Dreyfus et qui présentaient une gynecomastie associée à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone sont les premières observations notées dans la littérature.

Observation de Le B. Th.

Le malade, âgé de 50 ans, receveur à la RATP entre dans le service du Professeur Gilbert-Dreyfus le 22 Novembre 1955, pour gynecomastie bilatérale et diabète.

Histoire de la maladie : gynecomastie apparue de façon progressive à l'âge de 25 ans, bilatérale, atteignant son volume actuel en quatre ans.

Diabète découvert lors d'examens systématiques il y a trois ans : glycémie et glycosurie élevées sans traduction clinique.

Antécédents familiaux : père décédé à la guerre. Mère bien portante ; deux frères plus jeunes l'un décédé d'une pleurésie. Trois soeurs bien portantes.

Antécédents personnels : naissance et enfance : rien à signaler.

Puberté à 15 ans, avec pilosité masculine et barbe.

A 20 ans, traumatisme cranien avec perte de conscience et épistaxis.

Se marie à 24 ans. Premier enfant un an après. Un deuxième enfant naît après l'apparition de la gynecomastie.

Examen à l'entrée : on palpe deux seins volumineux, de consistance glandulaire, uniforme, non douloureux. Cette gynecomastie semble isolée dans un contexte génital normal.

Caractères sexuels secondaires de type masculin. Pilosité pubienne développée normalement avec poils frisés remontant jusqu'à l'ombilic. Pilosité axillaire normale. Barbe : se rase tous les jours.

Appareil génital externe normalement développé. Voix grave, masculine.

Instinct sexuel conservé : le malade continue d'avoir des rapports normaux.

Le malade se plaint de céphalées, surtout temporales et frontales, sans trouble visuel.

Examen somatique par ailleurs normal : T.A. 13 - 8. Pouls 80. Poids 76 Kgs.

Examens complémentaires :

23.11.55 : urée 0,20 g %/‰ B W -

24.11.55 : numération et formule sanguine : GR. 4.600.000 - GB. 8.400
polynucléaires neutrophiles 51 %
Eosinophiles 4 %
Lymphocytes 35
Monocytes 10.

26.11.55 : F.O. normaux.

A/ Relatifs à son diabète :

23.11.55 : glycémie 1,93 g % - glycémie 10 g/l (11,5 par 24 h)

24.11.55 : réserve alcaline : 53 volumes

25.11.55 : hyperglycémie provoquée :

8 h 45 avant ingestion de glucose :	2,30 g. par litre
1/2 heure après	3,60
1 " "	3,80
2 " "	3,10
3 " "	2,80

26.11.55 : glycosurie : 57 g par litre - 11,500 par 24 heures

29.11.55 : glycémie : 1,95 g %/‰

glycosurie : 55 g par litre, 110 g par 24 heures

30.11.55 : Régime : 230 g d'hydrates de carbone 20 IPZ

4.12.55 : " " " " 40 IPZ

13.12.55 : Glycémie : 1,60

16.12.55 : Régime 230 g toujours, 48 IPZ.

11.1.56 : Hyperglycémie provoquée :

glycosurie : 0

avant injection de glucose 1,12 G %/‰

1/2 heure après 1,54

1 " " 2 g

2 " " 1,94

3 " " 1,54

sort le 13.1.56 équilibré avec 230 g d'hydrate de carbone et 40 IPZ.

B/ Examens relatifs au complexe hypophyso-thyro-surrenalien

a) Fixation d'I 131 : 2ème heure : 20 % , 6ème heure : 28 %
pratiquement en plateau.

b) 17 oestostéroïdes : 24.11.55 : 8,3 mg par 24 heures

19.11.55 : 6,5 mg " " "

c) cortisonurie : 24.11.55 : 9,5 mg " " "

26.11.55 : 9 mg " " "

28.11.55 : 15 mg " " "

29.11.55 : 8 mg " " "

d) élimination de la FSH urinaire : supérieure à 50 unités-souris
par 24 heures.

e) phosphorémie : 31 mg par litre

C/ Spermogramme : 3.12.55 : volume 2 cm³, plus de 100 spermatozoïdes
par champ, 70 % mobiles normalement, 15 % mobiles sur place, 15 % immo-
biles. Considéré comme normal.

D/ Examen radiologique :

10.12.55 : radiographie du crâne normale.

23.12.55 : mamnectomie bilatérale. Suites opératoires normales.

Quitte le service le 13.1.56.

Observation de K. E.

Le malade, âgé de 43 ans, ajusteur, est adressé dans le service le
13 Mars 1958 pour gynecomastie bilatérale survenue depuis quatre
mois, s'accompagnant d'asthénie et perte de poids de 9 kgs en
quatre mois (Le malade, à l'entrée, mesure 1m73 et pèse 63 kgs).
Histoire de la maladie : le malade note en novembre 1957 une aug-
mentation progressive du volume des seins, plus marquée à gauche,
sans douleur ni gêne mais en Janvier 1958 apparaissent une asthénie
intense, l'amaigrissement, une fièvre continue avoisinant 38°, des
vertiges survenant aux changements de position de la tête, des
bourdonnements d'oreille avec hypoacousie bilatérale, tremblement
des membres inférieurs à la station debout prolongée et à l'effort.

Par ailleurs, apparition de polydypsie, avec polyurie, sans pollakiurie, pas de polyphagie mais amaigrissement rapide. La première glycémie, dosée le 21.1.58, était de 1,01 g %/‰. Perte de la libido.

Devant l'apparition de la gynecomastie bilatérale, son augmentation et la survenue de douleurs des seins, on pratique le 24 Janvier 1958 au Luxembourg (patrie du malade), un dosage des 17 ~~oest~~stéroïdes : 18,5 mg par 24 heures (10-15 normalement par la technique employée) 17 hydroxycorticoïdes : 19 mg par 24 heures (normalement 6 - 18 mg) Numération et formule sanguine : G.R. 5.000.000

G.B. 4.600

Polynucléaires neutrophiles : 37

Eosinophiles : 1

Basophiles : 0

Monocytes : 0

Lymphocytes : 60

L'examen, à cette date, montre au niveau du sein gauche un noyau dur, de la taille d'une noix, douloureuse, avec rétraction du mamelon. A droite : noyau de la grosseur d'une cerise, de la région mamillaire. Antécédents : Déporté de 1940 à 1945, a eu de nombreuses blessures par éclats de bombe aux bras et aux jambes, occasionnant des plaies suppurées. Pas de traumatisme cranien important.

A son retour en 1945, amélioration progressive de l'état général. Le malade se marie en 1947, a trois enfants bien portants. Il reprend son travail.

Examen à l'entrée dans le service :

On note une augmentation du volume des seins, modérée, bilatérale, à prédominance gauche, avec légère rétraction du mamelon gauche. Il n'y a jamais eu de galactorrhée, ni spontanée, ni provoquée.

A la palpation, tuméfactions douloureuses, non homogènes, fermes, mobiles sur le grill costal, moins mobiles par rapport à la peau. La douleur est plus marquée à gauche. On retrouve une adenopathie axillaire bilatérale : petits ganglions fermes, indolores, mobiles, roulant sous le doigt.

Par ailleurs : organes génitaux externes normaux. Pilosité peu développée mais sans modification récente.

Au T.R. prostate de volume et de consistance normaux.

Coeur, poumons, rien à signaler.

Examen neurologique : rien à signaler.

Fond d'oeil droit et gauche, champs visuels : normaux.

Examens complémentaires : durant l'hospitalisation on note irrégulièrement une glycosurie matinale.

14.3.58 : glycémie 0,86 g %/oo

1.4.58 : hyperglycémie provoquée : à jeun :	0,88 g par litre
1/2 h après :	1,68
1 h "	1,74
2 h "	1,02
3 h "	0,70

13.3.58 : B W - . Urée sanguine 0,45 g par litre. Cholesterol 2,10 g par litre. Phosphore sanguin : 30 mg par litre.

28.3.58 : Phosphatases alcalines : 3,6 unités ; acides : 2,2 unités.

17.3.58 : 17 cetosteroïdes : 11,25 mg par 24 heures ;
17 oxysteroïdes : 10,2 mg par 24 heures (normalement : 6
par la méthode utilisée)

Folliculine : 68 gammas par 24 heures (ne devrait pas dépasser 15 gammas)

Pregnandiol : 0,94 mg par 24 heures.

Le test de Thorn a été pratiqué ; par perfusion intraveineuse lente de 25 mg d'ACTH, deux jours de suite.

18.3.55 : après la première perfusion : 17 cetosteroïdes : 17,2 mg/24 h
17 OH : 29 mg par 24 h

19.3.55 : après la deuxième perfusion : 17 cetosteroïdes : 14 mg par 24h
17 OH : 41 mg par 24 h.

20.3.55 : après l'épreuve : 17 cetosteroïdes : 8,8 mg par 24 h
17 OH : 7,7 mg par 24 h

15.4.58 : Nouvel examen des 17 cetosteroïdes : 11,5 mg par 24 h
17 OH : 12,30 mg par 24 h.

Folliculine : 120 gammas par 24 heures et ceci après 4 j.
de cortancyl (30 mg par jour x 4 j.)

17.3.58 : élimination de FSH inférieure à 5 Unités-souris par 24 heures
taux vérifié à nouveau le 11.4.58.

Par ailleurs :

9.4.58 : Courbe de fixation de l'iode 131. 2ème heure : 27 % -
6ème heure : 45 % - 24ème heure : 50 % - 48ème heure : 45 %
en palier.

L'épreuve d'injection de TSH fait monter la fixation de l'iode radioactif de 51 % à 76 % à la 24ème heure.

Examens radiologiques :

31.3.58 : Retropneumoperitoine : image des reins satisfaisante, on ne note pas d'augmentation notable, légère suspicion d'anomalie à gauche nécessitant une nouvelle épreuve d'ici six à dix semaines.

14.3.58 : Radiographie pulmonaire : rien à signaler

8.4.58 : Tomographies pulmonaires : rien à signaler.

18.4.58 : Radiographies du crâne face et profil. Tomographies de profil de la selle turcique (Docteur Metzger) "aspect légèrement osteoporotique des parois de la selle turcique et spécialement du dos de la selle. Pas de modification du volume de la loge hypophysaire".

Le malade quitte le service puis se fait hospitaliser à nouveau le :

27.9.58 : pour examens complémentaires qui révèlent :

17 cetosteroïdes 11,6 mg par 24 heures

17 oxysteroïdes 7,9 mg par 24 heures

Pregnandioli 1,5 mg par 24 heures

Folliculinurie 15 gammas par 24 heures

30.9.58 : Elimination de la FSH comprise entre 5 et 25 unités-souris

10.10.58: Hyperglycémie provoquée :

à jeun 0,96 g par litre

1/2 heure après 1,16

1 " " 1,48

2 " " 0,98

3 " " 0,84

Nous ne ferons que citer deux autres malades que nous avons observés dans le Service du Professeur Gilbert-Dreyfus chez lesquels on trouvait associés des troubles du métabolisme hydrocarboné avec une gynecomastie. Il s'agit de deux malades vus en consultation et qui ont été dans l'impossibilité matérielle de se faire suivre régulièrement. Ceux que nous publions ont été hospitalisés et ont pu ainsi être l'objet de la plupart des examens complémentaires que nécessitaient leurs cas.

En résumé,

1/ M. Le B. a vu se constituer son diabète vrai en même temps que se développait sa gynecomastie. Antécédent : traumatisme crânien. Le malade se plaint de céphalées sans trouble visuel.

Il présentait par ailleurs une insuffisance thyroïdienne certainement secondaire et un taux d'élimination de la FSH supérieur à 50 unités-souris par 24 heures.

2/ M. K. E. ancien déporté, a vu se constituer insidieusement une gynecomastie bilatérale s'accompagnant pendant les quelques mois qui ont précédé son entrée dans le service, de troubles généraux, nerveux et endocriniens.

Les examens complémentaires confirment un hyperfonctionnement surrénalien, montrent une augmentation de la folliculine (excrétion urinaire de 68 gammas puis 120 gammas par 24 heures), une anomalie du métabolisme des hydrates de carbone et un taux de FSH inférieur à 5 unités-souris par 24 heures.

Bien qu'il n'y ait pas de modification du phosphore sérique, ces examens orientent vers la recherche d'un hyperfonctionnement eosinohypophysaire.

Ce syndrome semble avoir été jusqu'ici transitoire chez ce malade, mais les céphalées persistent.

Nous avons donc la preuve, à l'aide de ces deux exemples précis, que le diabète de Melle R. est plus qu'une coïncidence.

Ceci confirmerait la pathogénie hyperéosinohypophysaire du syndrome d'Argonz-Del Castillo auquel le cas de Melle R. pourrait être rattaché.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE NOTRE MALADE

L'association aménorrhée galactorrhée se voit au cours de

- la ménopause normale ou précoce, ou après hystérectomie. Dans ces trois cas, le taux des gonadotrophines urinaires est plus élevé que normalement : plus de 94 unités-souris par 24 heures (3)
- l'acromégalie : de la Balze et Argonz (3) publient deux cas d'acromégalie avec un taux de la FSH inférieur à 6 unités-souris par 24 heures. La riche symptomatologie de cette maladie en rend le diagnostic différentiel aisé.
- La maladie de Simmonds : il s'agit là d'une insuffisance hypophysaire globale sans intrications. On retrouve parfois un taux de FSH abaissé avec aménorrhée et galactorrhée.
- Le syndrome de Chiari-Frommel : il fait suite à un accouchement récent, chez des femmes dénutries, qui présentent des altérations psychiques.
- Le syndrome d'Argonz-Del Castillo : on retrouve ici comme chez notre malade :
 - une aménorrhée
 - une galactorrhée en dehors de toute grossesse
 - un taux de FSH parfois supérieur à 5 unités-souris
 - une obésité
 - la présence fréquente d'un adénome chromophile.

Mais notre malade se distingue du syndrome d'Argonz par la survenue d'un diabète vrai au cours de la maladie.

Il s'agit donc d'une entité absolument nouvelle non encore rapportée dans la littérature mondiale.

TRAITEMENT

L'hormonothérapie appliquée sous toutes ses formes s'est révélée décevante et parfois dangereuse chez les malades qui présentaient un syndrome d'Argonz - Del Castillo.

La corticothérapie, administrée pour tenter de rétablir un taux normal des sécrétions hypophysaires s'est révélée inefficace (20)

Lorsqu'une tumeur hypophysaire est mise en évidence, ou même suspectée, la radiothérapie locale semble préférable à l'exérèse.

Gordan (19) rapporte le cas de deux malades qui, après irradiation hypophysaire auraient guéri : la galactorrhée avait disparu et elles seraient devenues spontanément fertiles.

L'exérèse, lorsqu'elle est vraiment totale, accentue l'insuffisance hypophysaire jusqu'à la rendre parfois absolue. Un malade dont Guiot a enlevé complètement la tumeur par voie basse a commencé de constituer un diabète insipide.

Certains chirurgiens sont ainsi amenés à limiter l'exérèse de la tumeur à ce qui est nécessaire et suffisant au dégagement opto-chiasmatique, confiant à la radiothérapie le soin de prévenir la récurrence éventuelle. La diversité des aspects anatomiques de la tumeur, les contingences d'ordre technique, la voie d'abord qui s'impose indiquent souvent la méthode opportune.

C O N C L U S I O N S

Nous avons exposé le cas de Melle R. hospitalisée dans le Service du Professeur GILBERT-DREYFUS. Elle présente un syndrome caractérisé par :

- une aménorrhée
 - une galactorrhée en dehors de toute grossesse
 - un taux d'excretion urinaire de la folliculo stimuline hypophysaire compris entre 5 et 25 unités-souris par 24 heures
 - une prise de poids importante
- avec la mise en évidence d'un adénome hypophysaire.

La malade a vu se constituer en association avec ce syndrome, distinct de l'acromégalie, un diabète vrai nécessitant un traitement insulinique associé à un régime hydrocarboné. Le fait que nous ayons noté dans le service du Professeur GILBERT-DREYFUS quatre cas de gynecomastie avec troubles du métabolisme des hydrates de carbone montre qu'il s'agit d'une association nouvelle dont l'étiologie dans le cas présent peut s'expliquer par la présence de l'adénome dit "mixte", dont la physiopathogénie serait de nature hyperéosino-hypophysaire, si l'on se rappelle que :

- 1°) Pour ARGONZ, reprenant l'hypothèse de Harvey CUSHING, les cellules de l'adenome chromophile seraient de type pré-éosinophile
- 2°) Anne FORBES, sur une statistique de quinze malades, met en évidence huit cas de tumeur hypophysaire. Les trois malades opérées ont révélé un adénome chromophile.
- 3°) La malade de DECOURT, dont la symptomatologie faisait penser à un adenome eosinophile, de même qu'un premier examen histologique, a été pourtant considérée comme atteinte d'un adenome chromophile géant.
- 4°) Notre malade, enfin, du fait de son trouble du métabolisme hydro carboné, montre que sa tumeur secrète un excès d'hormone somatotrope, bien qu'elle n'ait jamais présenté de signe de la série acromégalique.

Ces faits confirmeraient le même processus dans le syndrome d'ARGONZ - DEL CASTILLO.

Le traitement le plus approprié semble être la radiothérapie hypophysaire, même si les résultats jusqu'alors observés ne sont pas concluants.

Une exérèse, si elle était rendue nécessaire par une aggravation de l'état de la malade, devrait se faire, selon LUFT (28) par voie d'abord extracranien de l'hypophyse à travers le sinus maxillaire et le sinus sphénoïdal. Cette voie semble préférable chez le diabétique où les complications vasculaires sont particulièrement à craindre.

Il faut souhaiter que les progrès de l'endocrinologie permettront un jour de reconnaître plus précocement les adenomes hypophysaires, avant qu'ils ne soient révélés par les signes oculaires.

Une thérapeutique moins destructrice pourrait alors en transformer le pronostic.

Vu, le Doyen,
Léon BINET

Vu, le Président de Thèse,
GILBERT-DREYFUS

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AHUMADA J.C., DEL CASTILLO, : Amenorrea y galactorrea, Bel. Soc. gin. y obst. 11 : 64. 1932 Cité par FORBES
- 2 - ARGONZ J. and DEL CASTILLO : syndrome characterised by oestrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin J. of Clin. Endoc. and met. Janv. 1955 Vol.13 p.79
- 3 - DE LA BALZE F.A., ARGONZ J. : el dosaje de gonadotrofinas hipofisarias en le orina Medicina, Vol. 8 p. 383 - 1948
- 4 - DERVET F. Gynecomasties. Thèse de la Fac. de Médecine de Paris Juin 1954
- 5 - BRICAIRE H., MOREAU L., ELLISADE B. et BOUVIER J.M., Syndrome amenorrhée galactorrhée en rapport avec un adenome chromophile de l'hypophyse. Annales d'Endoc. Paris 1958. Vol.4 p. 719.724.
- 6 - CALDER R.M. Anterior Pituitary Insufficiency (Simmonds' disease) Bull. John Hopkins Hosp. Vol. 50 p. 87-114. 1932
Cité par Feldman.
- 7 - CHIARI, J.B., BRAUN C., SPAETH J., Klin der Gaburtsh. u. Gynäk, p. 371. 1855 Cité par Mendel.
- 8 - COURJON J. Les tumeurs hypophysaires. Paris 1948, Maloine. Cité par DECOURT J.
- 9 - E. PERRY Mc CULLAGH, John G. ALIVISATOR, C.A. SCHAFFENBURG : Pituitary tumor with gynecomasty and lactation. J. Clin. End Vol. 16 p. 397 March 1956
- 10 - DECOURT J., Marcel DAVID, J.P. MICHARD et Bernard WEIL : Coma hypopituitarien au cours d'un adénome hypophysaire. Bull. et Mem. de la Soc. de Med. des Hop. de Paris 1954 Vol. 3 p. 110.
- 11 - DOTT N., BAILEY P. and CUSHING H. British Jour. of Surgery, 1925 Vol. 13 n° 50, p. 314 - 366
- 12 - EBEL (Fred Emile) Galactorrhée et syndrome de CHIARI-FROMMEL. Thèse de la Fac. de Med. de Strasbourg, 1956/
- 13 - FALLOUD : Sur un cas de galactorrhée. Thèse de la Fac. de Med. de Paris 1934.
- 14 - FELDMAN (Capitaine F.) ROBERTS J.B., SUSSELMAN S. and LIPETZ B. : Coincidence of diabetes mellitus and hypopituitarism. Arch. Int. Med. 1947. Vol 79 p. 322 - 332.

- 15 - FOLLEY and YOUNG F.G. The galactopoietic action of pituitary extracts in lactating cows. J. Endoc. Vol. 4 p. 194. 1945
- 16 - FORBES A.P., HENNEMAN P.H., GRISWOLD G.C. and ALBRIGHT F. :
asynndrome, distinct from acromegaly, characterized by spontaneous lactation, amenorrhea, and low follicle-stimulating hormone secretion (abstract) J. Clin. End. Vol. 11 : p. 749, 1951.
- 17 - FORBES A.P., HENNEMAN P.H., GRISWOLD G.C. and ALBRIGHT F. :
Galactorrhéa, amenorrhéa and low urinary FSH. : Journ. of Clin. End. Vol. 14 p. 265 March 1954
- 18 - FROMMEL R. : Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Vol 7 p. 305, 1882 cité par Mendel.
- 19 - GORDAN : Year book of endocrinology p. 33 1956 - 1957
- 20 - GREENBLATT B, Nicamor Carmona and William S. HAGLER : CHIARI-FROMMEL syndrome : a Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and pituitary dysfunction ; report of two cases : Obst. and Gyn. Vol 7 p. 165 - 170 Feb. 1956
- 21 - CLARK E. GROSVENOR and Charles W. TURNER : Assay of lactogenic hormone. Endocrinology, Springfield, Nov. 1958 Vol. 63 : p. 530 - 534
- 22 - GUIOT G. et coll : Adenomeshypophysaires. Paris Masson 1958
- 23 - HAENEL H. Ein Fall von dauernder Milchsecretion beim Manne. Münch med. Wchnschr. Vol. 6 p. 261 - 263, 1948. Cité par Ebel.
- 24 - KLOTZ H.P. Avril J. et ROGE. Amenorrhée avec galactorrhée et taux très abaissé des gonadostimulines urinaires. Nouveau syndrome hypophysaire récemment individualisé. Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris p. 372-374. Avril 1953.
- 25 - KOTTE J.H. and VONDERAHE A.R. : The Houssay Phenomenon in Man : report of case of Diabetes Mellitus, Infarct of anterior Lobe of Pituitary Body and Terminal Hypoglycemia. J.A.M.A. Vol. 111 p. 950 - 953, March 1940.
- 26 - KRAUS. Arch. f. Gyn. B. Vol. 159, 1935 - Cité par REEB.
- 27 - KRESTIN D. Spontaneous lactation associated with enlargement of pituitary. the Lancet Vol. 11 p. 928, 1932
- 28 - LUFT R. OLIVECROMA H. et D. IKKOR. Dtsche Med. Wschr. Vol. 83 n° 32, 8 Août 1958, p. 1349 cité par le Conc. Med. 7.3.1959

- 29 - MAMOU H. et GRIMBERG J. Gynecomastie par le traitement à la desoxycorticosterone chez un addisonien. Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris, Vol 66 p. 688 - 690 1950.
- 30 - MAY E. et Mme LOGEAIS. Galactorrhée et troubles endocriniens au cours de la maladie de Hodgkin. Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hop. Paris, Juillet 1940.
- 31 - MEITES J. et SGOURIS J.T. Effets des troubles de l'équilibre entre prolactine et hormones ovariennes sur le début de la lactation chez la lapine. Endocrinology, Vol. 55 n° 5 p. 530 - 534, Nov. 1954. Cité par AZERAD, dans l'encyclopédie Medico-chirurgicale, Tome 1 Vol. 2, 1956
- 32 - MENDEL E.B. CHIARI-FROMMEL Syndrome, historical review with case report Am. Journ. of Obst. and Gyn. Vol. 51 p. 889 - 892 1946.
- 33 - NUNBERGER J.I. and Saul R. KOREY : Pituitary chromophobe adenomas N.Y. Springer Publishing Company, 1953.
- 34 - POTTER J.C. : Am. J. of Obst. and Gyn. Vol 47 p. 276, 1944.
Cité par MENDEL.
- 35 - REEB M. A propos de la galactorrhée en dehors de la puerperalité. Gynec. et Obst. Vol 36, p. 19-29, 1937.
- 36 - RIDDLE O. and BRAUCHER P.F. Am. J. Physiol. Vol 97 p. 617, 1931
- 37 - RIDDLE O. and BATES R.W. Chap. XX Sex and Internal Secretion Baltimore 1939
- 38 - RIDDLE O. Endocrines and Constitution in Doves and Pigeons, Washington Carnegie Institute, 1947
- 39 - SCHACHTER M. La galactorrhée. Syndrome d'hyperpituitarisme partiel probable J. de Med. de Lyon Vol 23 p. 17 - 21, 1942
- 40 - SCHOOLEY J.P. and RIDDLE O. : the morphological basis of pituitary function in pigeons. Am. J. Anat. Vol 62 p. 613, 1938
- 41 - TANABE Y, SYODA Y. and SAEKI Y : Bull of Nat. Inst. of Agr. Sci. Vol 9 p. 57 - 1954. Cité par GROSVENOR.
- 42 - THOMAS A. : Galactorrhée et syringomyelie. Presse Med. Vol 39 p. 1159 - 1160 - 1931.

